

Univerzita Karlova
Lékařská fakulta v Plzni

Dizertační práce

Brno 2023

Martin Harazim

Univerzita Karlova
Lékařská fakulta v Plzni

Studijní program: Vnitřní lékařství

Srdce v sepsi

Heart in sepsis

Dizertační práce

Školitel: prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Brno 2023

Martin Harazim

ABSTRAKT

Sepse je nejčastějším důvodem úmrtí hospitalizovaných pacientů. Jedná se o velmi komplexní a heterogenní snahu organismu porazit mikrobiální agens. Celosvětovou snahou zůstává tento děj více pochopit a zároveň vyvinout účinné léčebné strategie umožňující zlepšit přežití septických nemocných. Tato práce se věnuje pouze malé výseči problematiky septického stavu – kardiomyopatii vzniklé během sepse. Tato dosud málo probádaná oblast je nadále obtížně uchopitelná a přináší více otázek než odpovědí. Má práce se snaží některé z těchto otázek zodpovědět. Zároveň má za cíl nastínit nejen patofyziologické skutečnosti, které této klinické jednotce vedou, ale také blíže rozebrat diagnostiku a možné terapeutické intervence. Část věnovaná vlastnímu výzkumu je zaměřena na konkrétní možnosti časně diagnostiky a ovlivnění mortality během sepse, především ve spojitosti s podáním betablokátorů.

KLÍČOVÁ SLOVA

Sepse, septická kardiomyopatie, beta blokátory, BUN

ABSTRACT

Sepsis is the most common cause of death in hospitalized patients. It is a very complex and heterogeneous effort of the body to defeat microbial agents. A worldwide effort remains to understand this process more and develop effective treatment strategies to improve the survival of septic patients. This paper focuses on only a tiny slice of the septic condition - cardiomyopathy occurring during sepsis. This still needs to be explored area to comprehend and raises more questions than answers. My work seeks to answer some of these questions. At the same time, it aims to outline the pathophysiological facts that lead to this clinical entity and discuss in more detail the diagnosis and possible therapeutic interventions. The section dedicated to the actual research focuses on specific options for early diagnosis and influencing mortality during sepsis, especially concerning the administration of beta-blockers.

KEYWORDS

Sepsis, sepsis-induced cardiomyopathy, beta blockers, BUN

Prohlašuji, že tuto dizertační práci jsem vypracoval samostatně. Veškerou literaturu a ostatní prameny, z nichž jsem při přípravě čerpal, řádně cituji a dále uvádím v seznamu literatury. Současně souhlasím se zapůjčováním této práce.

Jméno:

Datum:

Podpis:

Děkuji svému školiteli profesoru MUDr. Martinu Matějovičovi, Ph.D. za možnost spolupráce a cenné rady a konzultace nejen během vedení vědecké činnosti, doc. MUDr. Marku Nalosovi, Ph.D. za inspiraci a nápady, Kaiquanovi Tanovi za pracovitost a schopnost dotahovat věci do konce a své ženě za všechno ostatní.

1. PŘEHLED POUŽITÝCH ZKRATEK

CI	cardiac index
DAMPs	Damage-associated molecular patterns
EBM	evidence based medicine
EF	ejekční frakce
EKG	elektrokardiogram
GLS	global longitudinal strain
hFABP	heart-Type fatty acid-binding protein
ICU	jednotka intenzivní péče
LK	levá komora
LVOT	left ventricle outflow tract
MK	mastné kyseliny
NT-proBNP	N-terminální fragment natriuretického peptidu B
PAMPs	Pathogen-associated molecular patterns
PK	pravá komora
SIC/SICM	sepsis-induced cardiomyopathy
SICD	sepsis-induced cardiac dysfunction
SMD	sepsis-induced myocardial dysfunction
SV	stroke volume
Tn	troponin
TNF α	Tumor necrosis factor alfa
IL-1 β	Interleukin 1 beta
SERCA2	Sarco/endoplasmic reticulum Ca ²⁺ -ATPase 2
TTS	TakoTsubo kardiomyopatie
VTI	velocity time integral

2. OBSAH

1. Přehled použitých zkratk	6
2. Obsah	7
3. Úvod	9
4. Původní práce	10
5. Srdce v sepsi	11
6.1. Definice	11
6.2. Prevalence	11
6.3. Patofyziologie	12
6.3.1. Metabolismus	12
6.3.2. Mitochondrie	13
6.3.3. Adrenergní dysfunkce	14
6.3.4. Vápník	14
6.4. Klinický obraz	14
6.5. Diagnostika	14
6.5.1. Elektrokardiogram	14
6.5.2. Echokardiografie	15
Systolická výkonnost LK	15
Diastolická dysfunkce	16
Speckle tracking	16
6.5.3. Invazivní měření	17
6.5.4. Biomarkery	17
Proteomika, Genomika	18
6.6. Léčba	18
6.6.1. Vazopresory	19
6.6.2. Inotropika	20
Dobutamin	20
Milrinon	20
Levosimendan	20
6.6.3. Betablokátory	21
6.7. Budoucnost	21
6. Cíle původních vědeckých prací	23
6.1. The association between premorbid beta blocker exposure and mortality in sepsis—a systematic review. Critical Care 2019	24

6.2. Association between premorbid beta-blocker exposure and sepsis outcomes—the Beta-Blockers in European and Australian/American Septic Patients (BEAST) Study." Critical Care Medicine 2021	27
6.3. Blood urea nitrogen-independent marker of mortality in sepsis. Biomedical Papers 2022	30
7. Reference	32
8. Přílohy.....	38

3. ÚVOD

Sepse je fenomén. Fenomén schopný každoročně hospitalizovat a následně usmrtit milióny lidí, schopný odčerpat z prostředků veřejného zdravotnictví miliardy korun. Sepsis není hyperzánětlivá reakce následovaná pozdější protizánětlivou odpovědí, ale výsledek neúspěšné snahy infekci ohraničit a potlačit. Do boje s patogenem jsou zavzaty nejen výkonné síly imunitního systému schopné s patogenem bojovat, prakticky téměř všechny regulační děje se podřizují snaze dosáhnout celkového vítězství. Boj je natolik komplikovaný, že snaha odlišit jednotlivé bojující strany a zhodnotit, zda bojují, jak mají, je nemožné. Válka sebou nese také škody. Škody způsobené nejen nepřítelem, ale také obránci. Škody, které mohou vyústit v destrukci celého bojiště. Odlišit jednotlivou izolovanou bitvu od začátku války, obzvláště v situaci, kdy bojová vřava teprve začíná, je velmi obtížné. Hranice je umělá a naše snaha vystavit bariéru tam, kde z principu být nemůže, naráží na své limity. Stejně tak komplikované je odlišení septického stavu od prosté infekce. Současná definice sepsis označována jako SEPSIS-3 vychází z recentních poznatků patofyziologických mechanismů, jež vytvářejí komplexní obraz život ohrožujícího syndromu orgánové dysfunkce vznikajícího na podkladě deregulované odpovědi hostitelského organismu na přítomnost infekce (1). Snaží se zachytit onu naléhavost a ohrožení organismu, kdy dochází k poškození tkání a zvyšuje se riziko úmrtí. Diagnostika septického stavu se dle této definice opírá o dva základní pilíře – přítomnost infekce a nově vzniklou poruchu funkce jednoho či více orgánů nebo progresi jejich chronické dysfunkce. Mortalita septických nemocných strmě narůstá s počtem postižených orgánových systémů (2).

Tato dizertační práce předkládá komentovaný výstup k dříve publikovaným výsledkům, jež vycházejí ze studia problematiky vývoje orgánových dysfunkcí s důrazem na postižení srdečního svalu v rámci septického stavu a snaze o jeho ovlivnění.

První část v přehledu zpracovává aktuální stav poznání týkající se septické kardiomyopatie. Další část je věnována metodologii výzkumu, popisu a protokolu prací týkajících se efektu premorbidně užívaných betablokátorů na přežití v rámci sepsis/septického šoku a možnosti využití urey jako jednoduchého stratifikačního nástroje pro septické nemocné.

4. PŮVODNÍ PRÁCE

- (I) HARAZIM, Martin, Thomas KARVUNIDIS, Jaroslav RADĚJ, Jan HORÁK, Ivan NOVÁK a Martin MATĚJOVIČ. Fibrilace síní u kriticky nemocných. *Anesteziologie a intenzivní medicína*. 2017, **28**(4), 248-254. ISSN 1214-2158. Dostupné také z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/anesteziologie-intenzivni-medicina/2017-4/fibrilace-sini-u-kriticky-nemocnych-62016>
- (II) TAN, Kaiquan, Martin HARAZIM, Benjamin TANG, Anthony MCLEAN a Marek NALOS. The association between premorbid beta blocker exposure and mortality in sepsis-a systematic review. *Critical care*. 2019, 23(1), 298. ISSN 1466-609X. Dostupné z: doi:10.1186/s13054-019-2562-y (**IF 9,372**)
- (III) TAN, Kaiquan, Martin HARAZIM, Andrew SIMPSON, et al. Association Between Premorbid Beta-Blocker Exposure and Sepsis Outcomes-The Beta-Blockers in European and Australian/American Septic Patients (BEAST) Study. *Critical care medicine*. 2021, **49**(9), 1493-1503. ISSN 1530-0293. Dostupné z: doi:10.1097/CCM.0000000000005034 (**IF 9,296**)
- (IV) HARAZIM, Martin, Kaiquan TAN, Marek NALOS a Martin MATEJOVIC. Blood urea nitrogen - independent marker of mortality in sepsis. *Biomedical Papers* [online]. [cit. 2022-07-09]. ISSN 12138118. Dostupné z: doi:10.5507/bp.2022.015 (**IF 1,648**)

5. SRDCE V SEPSI

Sepsa je jako deregulovaný inflamatorní stav provázena celou řadou orgánových dysfunkcí. Jedním z postižených orgánů bývá velmi často i srdce. V polovině 80. let byla poprvé popsána pomocí radionuklidových metod kardiální dysfunkce u nemocných v septickém šoku (3). Uplynulých téměř 40 let nám bohužel mnoho jistoty do bližšího pochopení této orgánové dysfunkce nepřineslo. Jistotu nemáme ani v názvu. Literárně se nejčastěji hovoří o Sepsí indukované kardiomyopatii (sepsis-induced cardiomyopathy – SIC/SICM), někdy je však také označována jako Septická kardiomyopatie (septic cardiomyopathy) nebo též Sepsí indukovaná myokardiální dysfunkce (sepsis-induced myocardial dysfunction – SIMD, sepsis-induced cardiac dysfunction - SICD). Na recentním sympoziu intenzivní péče v Bruselu byla navržena nová nomenklatura vycházející z klinické a patrně i patofyziologické podobnosti s TakoTsubo kardiomyopatií (TTS) (4). Nová jednotka by nesla název sekundární septická TTS (TTS-s). Tato nová nomenklatura však zatím není akceptována a širší diskuze na toto téma mezi intenzivisty aktuálně neprobíhá.

6.1. Definice

Rovněž definice této diagnostické jednotky není jednoznačná. Martin (5) a kolektiv ji definuje jako "sepsí podmíněný akutní syndrom srdeční dysfunkce nesouvisející s ischemií s jednou nebo více hlavními charakteristikami: dilatace levé komory s normálním nebo nízkým plicím tlakem, snížená kontraktilita komor a dysfunkce pravé komory nebo dysfunkce levé komory (systolická nebo diastolická) se sníženou odpovědí na objemovou infuzi". Navrhována jsou i užší kritéria s důrazem na časnou reverzibilitu kardiální dysfunkce (6), ve studiích jsou užívána kritéria vycházející z poklesu ejekční frakce levé komory (EF LK) pod 50% a $\geq 10\%$ pokles od pacientovy chronické hodnoty EF LK (7).

6.2. Prevalence

Z těchto důvodů je téměř nemožné určit prevalenci SIC. Literárně je udávána přibližně v rozmezí 10 – 70% (8). Historicky vychází různorodost dat i z rozdílných technik použitých k hodnocení výkonnosti myokardu. První práce obvykle vycházely z dat invazivního hemodynamického monitorování, které umožnily využít měření plicích tlaků, srdečního výdeje či saturace smíšené žilní krve jako ukazatelů adekvátnosti srdečního výdeje. Notně tak byla data omezena pouze na nemocné, kteří byli monitorováni invazivně. S rozvojem

neinvasivních echokardiografických metod se hodnocení kardiální funkce stalo významně dostupnějším, nicméně bývá často omezeno především na zhodnocení systolické funkce levé komory (LK), což nepřináší dostatečnou informaci o adekvátnosti srdečního výdeje a tkáňové perfuze. Může být také zatíženo jistou interindividuální variabilitou. Při průměrném věku septických nemocných na jednotkách intenzivní péče (ICU) (60-75 let) lze předpokládat, že vstupní EF LK již může být alterována i díky např. ischemické chorobě srdeční (ICHS). V retrospektivních epidemiologických studiích bývají jako rizikové faktory uváděny výskyt diabetu mellitu, mužské pohlaví, či závažnost onemocnění (7, 9). To však mohou být faktory asociované s kardiální dysfunkcí nezávisle na incidenci SIC.

6.3. Patofyziologie

Během septického stavu dochází v lidském organismu myriádám změn téměř na všech úrovních, které souvisí jak s patogenem samotným, tak i s adaptační reakcí ve snaze se s patogenem vypořádat a eliminovat jím způsobené poškození. Dochází k narušení endotelu, změnám exprese cytokinů, složek komplementové kaskády, molekulárních vzorů souvisejících s patogeny (PAMPs) i endogenním poškozením (DAMPs), nárůstu oxidačního stresu, vegetativní dysregulaci a řadě dalších dějů. Stejně mechanismy dávají vznik také SIC. Řada změn a poškození je způsobena také naší léčbou (iniciální tekutinová léčba, vazopresorická podpora atd.). Jednotlivé mechanismy jsou úzce spjaté, vzájemně se regulující, diagnosticky téměř neodlišitelné s mnohdy s heterogenním klinickým projevem daným genetickou výbavou. Původní představa vycházející z in vitro testů předpokládala, že ke vzniku SIC dochází díky cirkulující substanci způsobující depresi funkce myokardu. Podání endotoxinu zdravým dobrovolníkům totiž skutečně vede ke snížení EF LK a snížení enddiastolického objemu LK. Při bližším zkoumání byl tento efekt zjištěn u $\text{TNF}\alpha$ IL- 1β (10, 11). Může se však jednat o mnoho dalších cirkulujících mediátorů, např. různé DAMPs či S-nitroso-albumin a jiné.

6.3.1. Metabolismus

Vzhledem k nutnosti nepřetržité práce spotřebovává srdce až 8 % celkového energetického výdeje. Jednou z charakteristik septického srdce je změna metabolismu mastných kyselin (MK). V klinických studiích sepse bylo prokázáno, že SIC je doprovázena sníženým vychytáváním MK srdcem, kumulací lipidů a glykogenu v kardiomyocytech spolu s kompenzačním zvýšením utilizace glukózy (12, 13). Tato pozorování naznačují snížení podílu MK na produkci energie využitelné myokardem během septického stavu. V důsledku inzulinové rezistence a inhibice metabolismu glukózy se ale oxidace glukózy v septickém srdci

nezvyšuje tak, aby adekvátně nahradila poruchu oxidace MK (13, 14). Na rozdíl od hemoragického šoku studie s využitím mikro dialýzy prokázali na septickém animálním modelem pokles glukózy v myokardu, zvýšení koncentrací pyruvátu a laktátu (15). Zajímavým jevem v srdci pacientů se sepsí je čistá extrakce laktátu mezi arteriálním zásobením a sinusovou krví při současném sníženém příjmu ostatních energetických substrátů (MK, glukóza, ketolátky) (13, 15).

Snížení role glukózy jako energetického substrátu se zdá být pro SIC specifické. Zajímavé výsledky prezentovali Zheng et al (16), kteří ve studii na modelu experimentální sepse prokázali, že během septického stavu dochází k akcentaci glykolýzy. Zjistili také, že modulace glykolytického metabolismu podáváním 2-deoxy-D-glukózy (2-DG), inhibitoru hexokinázy-2, která je výchozí kinázou pro glykolýzu, zlepšuje EF LK a výsledky přežití u myšího modelu sepse. Cílení na ovlivnění glykolýzy v časné fázi septického stavu by mohl být zajímavý budoucí terapeutický cíl pro zlepšení výsledků pacientů se SIC.

6.3.2. Mitochondrie

Energetické selhání během sepse/septického šoku je zapříčiněno mitochondriální dysfunkcí. Mitochondriální funkce je během sepse podstatně narušena a její deficit přímo koreluje se špatným outcomem (17). Vzhledem k tomu, že mitochondriální DNA je významně zranitelnější vůči endotoxinem zprostředkovanému poškození než jaderná DNA (18), dochází během kritického stavu k strukturálním (např. cytoplazmatická akumulace proteinů a poškození lysosomů i membrán) i funkčním změnám. Dochází k přetížení antioxidační kapacity, narušení signálních drah, inhibici elektronového transportního řetězce, nahromadění vápníku a lipidů (19-21).

Ačkoli je studium mitochondriální dysfunkce obtížné a jsme odkázáni téměř výhradně na animální modely, kdy jsou hodnoceny změny na kardiomyocytech často bez sledování klinické situace či diagnostiky přítomnosti SIC, víme, že hlavními strůjci mitochondriální dysfunkce jsou reaktivní formy kyslíku (ROS) a oxid dusnatý (NO), k jejichž nadprodukci dochází řadou mechanismů.

Je možné, že porucha mitochondriální funkce během septického stavu je do jisté míry adaptivní změnou reagující na snížení tvorby ATP, podkladem hibernace myokardu vedoucí k SIC i vysvětlením reverzibility kardiální dysfunkce. Tuto teorii potvrzuje paradox hojně downregulace transkripčních procesů mitochondriálních genů v biopsiích ze srdečních svalů u septických pacientů (22).

6.3.3. Adrenergní dysfunkce

I při nadměrné aktivaci sympatoadrenergního systému během sepse, je reaktivita na exogenně podané katecholaminy snižena (23). K downregulaci β -adrenergních receptorů dochází nejen v myokardu, ale také systémově (24). I toto je nejspíše adaptivní změnou, protože nadměrná aktivace sympatiku může mít řadu negativních důsledků pro výkonnost a kontraktilitu myokardu. Trvalá aktivace sympatiku způsobuje dysfunkci na úrovni funkční aktivity G proteinů, což je jeden z mechanismů popsaných u TakoTsubo kardiomyopatie(25), významná tachykardie pak omezuje diastolické plnění.

6.3.4. Vápník

Mitochondriální dysfunkce může být zprostředkována dysregulací toku kalcia v myokardu. Z animálních modelů již od 70. let víme, že během endotoxémie je inhibováno zpětné vychytávání Ca^{2+} (26). To je způsobeno inhibicí SERCA2, Ca^{2+} ATPázou regulující obsah a vychytávání kalcia do sarkoplazmatického retikula. To vede k snížení citlivosti myofilament po stimulaci β - adrenergním receptorem. Inhibice SERCA je rovněž spojena s poklesem ejekční frakce. Takto zprostředkovaná dysfunkce by mohla být jedním z důvodů reverzibility SIC.

6.4. Klinický obraz

Septická kardiomyopatie se zřídka projevuje těžkou fulminantní dysfunkcí LK a obecně je vnímána jako reverzibilní. Vzhledem k neexistenci jasných diagnostických kritérií je klinický obraz obtížně popsatelný, velmi nespecifický a zcela jistě heterogenní. Klinický fenotyp naznačující přítomnost SIC zahrnuje známky nízkého srdečního výdeje (LCOS) u septických nemocných – chladné končetiny, prodloužený kapilární návrat s hemodynamickou nestabilitou navzdory vazopresorické podpoře, srdeční arytmie, nízkou saturaci ve smíšené krvi a zvýšenou hladinu srdečních troponinů.

6.5. Diagnostika

6.5.1. Elektrokardiogram

Neexistuje žádný specifický obraz SIC na elektrokardiografickému záznamu (EKG). Mnozí nemocní mohou mít na EKG řadu nespecifických změn, někdy imitujících až známky akutní koronární léze (27). Častým rytmem během sepse/septického šoku je fibrilace síní (AF). Metaanalýza z roku 2019 dospěla k názoru, že se fibrilace síní v rámci sepse vyskytuje i u

pacientů bez tradičních rizikových faktorů pro vznik AF (28). Další z prací (29) ukázala závislost nově vzniklé supraventrikulární arytmie nikoli na dysfunkci myokardu (EF LK <45 % či léčba inotropiky k dosažení EF LK \geq 45%), ale na přítomnosti akutního poškození ledvin. Kauzalita mezi výskytem AF a SIC dosud není objasněna a neumožňuje využít incidenci AF jako diagnostický či prognostický nástroj. Problematiku fibrilace síní u kriticky nemocných souhrnně předkládá přehledový článek:

- I) HARAZIM, Martin, Thomas KARVUNIDIS, Jaroslav RADĚJ, Jan HORÁK, Ivan NOVÁK a Martin MATĚJOVIČ. Fibrilace síní u kriticky nemocných. *Anesteziologie a intenzivní medicína*. 2017, **28**(4), 248-254. ISSN 1214-2158.

Zajímavostí také je, že přibližně 2% pacientů s horečkou mají na EKG obraz Brugadova syndromu typu I, který je u febrilních nemocných 20x častější než u pacientů bez horečky (30). Ikdýž, jak již bylo uvedeno, SIC svůj specifický obraz na EKG nemá, jakýkoli abnormální EKG nález či jeho změna oproti výchozímu stavu, by měla být důvodem k bližšímu kardiologickému vyšetření.

6.5.2. Echokardiografie

Systolická výkonnost LK

Systolická funkce LK je parametr velmi snadno dostupný, ve studiích je velmi často využíván jako základní parametr k diagnostice SIC. Jelikož však EF LK závisí na podmínkách zátěže (preload a afterload), zcela jistě není tím nejvhodnějším měřítkem výkonnosti LK. Když Parker et al (3) v 80. letech ještě radionuklidovými metodami zkoumali kardiální výkonnost, došli k zajímavým zjištěním. Historicky se předpokládalo, že systolická funkce LK není během septického stavu alterovaná, protože srdeční výdej je zvýšený. Tento předpoklad Parker se svými kolegy zbourali. Dalším paradoxem, který svou studií prokázali a který byl následně ověřen i v několika dalších pracích bylo, že pacienti s reverzibilním poklesem EF LK měli nižší mortalitu než nemocní bez snížení EF LK. Tento paradox se dá pravděpodobně vysvětlit právě provázáním afterloadu a EF LK, kdy snížený afterload během septického šoku může pseudonormalizovat přítomnou kardiální dysfunkci. Pacient s těžkou vazoplegií a zjištěnou „normální EF LK“ může být ve významně horším stavu než nemocný s menším šokem a „sníženou EF LK“. Rovněž stroke volume (SV) a srdeční index (CI) odvozené z diametru výtokového traktu LK (LVOT) a časového integrálu rychlosti (VTI) je u septických nemocných velmi obtížné interpretovat díky velkým změnám v preloadu, kontraktilitě a afterloadu, které

jsou během septického šoku rozšířené i u nemocných bez SIC. Přibližně u dvou třetin nemocných je detekovatelná také dysfunkce systolické funkce pravé komory (PK).

Diastolická dysfunkce

Diastolická dysfunkce LK v rámci septického šoku je častým fenoménem. Její prognostická hodnota, jak vyplynulo ze studií i metaanalýzy je dokonce vyšší než u EF LK. Dilatace LK při systolické dysfunkci může totiž být kompenzačním mechanismem k zachování adekvátního SV, ale klade větší nároky na zachování diastolické srdeční funkce. Samotná definice abnormální diastolické funkce u septických pacientů zůstává nejistá. Levá komora se k dosažení hyperdynamického srdečního výdeje musí plnit rychleji než PK a rychlost mitrálního prstence se tak liší od pacientů se srdečním selháním, odkud jsou data na hodnocení diastolické funkce extrapolovány. Její správné vyhodnocení rovněž potřebuje vyšší echokardiografické zkušenosti (především tkáňová dopplerovská analýza mitrálního anulu) a také se nejedná o nikterak specifický ukazatel v rámci diagnostiky SIC. Prevalence diastolické dysfunkce je pravděpodobně relativně vysoká i v běžné populaci nad 60 let. Rovněž nám zcela chybí poznatky o možnosti terapeutického ovlivnění diastolické dysfunkce u kriticky nemocných, protože většina studií se soustředila pouze na ovlivnění systolické kardiální výkonnosti.

Speckle tracking

K určení kardiální dysfunkce lze využít i sofistikovanější echokardiografické metody jako je např. speckle tracking. Je to neinvazivní ultrazvuková metoda vyvinutá v roce 2004 schopná vyhodnotit globální a regionální deformaci a rotaci myokardu nezávisle na translačních pohybech srdce a insonačním dopplerovským úhlu. Principem této metody je identifikace velmi specifických ultrazvukových artefaktů (speckle – skvrny) vznikajících v důsledku odrazu ultrazvuku při průchodu tkání, interferencí s tkání myokardu a jejich odrazem (31). Vyhodnocení probíhá automatickým softwarem a může být zhodnoceno i retrospektivně. V porovnání s EF LK je speckle tracking podstatně méně citlivý na změny preloadu, afterloadu a dokonce i poddajnosti srdečního svalu. Je to také metoda schopná rozlišit již drobné abnormality kardiální funkce pomocí měření segmentální a globální podélné deformace (GLS). Větší randomizované studie zabývající se hodnocením speckle trackingu u SIC zatím k dispozici nemáme, ale současná zjištění působí slibným dojmem. Opakovaně byla prokázána rozdílná GLS u pacientů v sepsi a septickém šoku i při zachovalé EF LK (32, 33). Je otazné,

jak se podaří do budoucna speckle trackingu proniknout k lůžkům nemocných v intenzivní péči a zda budou stanoveny adekvátní diskriminační parametry pro SIC.

6.5.3. Invazivní měření

Invazivní měření pomocí Swan-Ganzova katetru patřilo dlouhá léta k základním metodám hemodynamického monitoringu během kritických stavů. Měření přinášelo celou řadu parametrů hodnotících srdeční preload, srdeční výdej i afterload, které i dnes nejsou echokardiografickými metodami plně nahrazeny. Jelikož nebyl prokázán mortalitní profit pro nemocné s invazivním měřením pomocí plicního katetru a samotné invazivní měření může být spjato s některými komplikacemi, bylo od jeho používání postupně upuštěno a dnes je jeho využití téměř výhradně pouze v prostředí kardiochirurgie (34). Je to vůči plicnímu katetru částečně nespravedlivé, protože čistě diagnostická metoda sama o sobě nemůže být zodpovědná za terapeutický výsledek. Obdobně neobviňujeme EKG vyšetření z vlivu na mortalitu na akutní infarkt myokardu. Je však samozřejmé, že naší snahou by měla být preference neinvazivních možností hemodynamické monitorace z důvodu vyšší bezpečnosti a komfortu našich nemocných. Současné neinvazivně získané parametry (respirační změny pulsového tlaku – pulse pressure variation, respirační změny tepového objemu – stroke volume variation, analýza tvaru arteriální křivky – pulse contour analysis) v tuto chvíli žádnou literární evidenci ve vztahu k SIC nemají.

6.5.4. Biomarkery

V rámci diagnostiky poškození myokardu jsou dobře etablovanými markery srdeční troponiny (Tn) a N-terminální fragment natriuretického peptidu B (NT-proBNP). Zvýšené hladiny Tn v plazmě dané spíše únikem cytoplazmy z kardiomyocytů při inflamaci než apoptózou či ischemií myokardu (35, 36) dobře korelují s přítomností deprese EF LK i mortalitou (37, 38). Korelace se závažností stavu však potvrzena nebyla (39). Nevýhodou Tn je také nízká specificita (40) a přítomnost dalších komorbidit, jako je selhání ledvin, může hladiny Tn zvyšovat nezávisle na myokardiální dysfunkci.

NT-proBNP je vyplavován myokardem při objemovém přetížení myokardu. BNP i NT-proBNP byly původně navrženy jako ukazatele tekutinové nálože a časné myokardiální dysfunkce. Daleko lépe však koreluje se závažností onemocnění než s levostrannými plnicími tlaky (41). Vzhledem k rovněž potvrzené nízké specificitě pro diagnostiku SIC nejsou ani NT-proBNP nebo Tn akceptovány jako diagnostické markery septické kardiomyopatie.

Mezi méně prozkoumané molekuly, který také může odrážet kardiální dysfunkci během septického stavu, patří také srdeční izoformy vazebného proteinu pro mastné kyseliny (hFABP). Jeho zvýšení u septických nemocných na ICU bylo prokázáno u nemocných bez preexistující myokardiální dysfunkce (42). Rovněž hFABP však není nikterak specifický ukazatel.

Dysfunkce myokardu během septického stavu je spíše funkčním než biochemickým fenoménem, takže pro eventuální biomarker bude velmi obtížné naplnit očekávání.

Proteomika, Genomika

Přestože molekulární metody zažívají ohromný rozkvět a těší se velké přízni nejen vědecké komunity, ale také očekávání veřejnosti, je téměř nemožné očekávat v následujících několika letech nějaký praktický hmatatelný efekt těchto metod na terapii SIC. V tuto chvíli je potřeba překonat celou řadu nejen technologických, ale především koncepčních problémů k otevření možnosti regulovat naše tělesné pochody na molekulární úrovni. Mareš (43) se domnívá, že „zákonitosti fungování a řízení komplexních samoorganizujících se systémů je možné studovat metodou nelineárních dynamických sítí, která modeluje soustavu metabolických drah jako síťový graf (tj. systém uzlů a hran resp. vah). Ovladatelnost konkrétní sítě lze vyjádřit jako minimální soubor uzlů, jehož ovládnutí umožňuje převést systém z jakéhokoli vstupního stavu do stavu cílového. Tento parametr závisí na hierarchii, typologii, hustotě a dalších vlastnostech sítí, které se významně liší mezi systémy přirozenými (genové či metabolické regulace) a konstruovanými (např. internet). Překvapivé je, že místa nejefektivnějšího zásahu neodpovídají ústředním uzlům (tj. uzlům s největším počtem hran) a že počet uzlů, které je nutno kontrolovat, dosahuje zejména v biologických regulačních sítích až 80 % všech uzlů! Z tohoto zjištění vyplývají dva závěry – kontrolu nad fungováním takové sítě lze převzít až po ovládnutí většiny uzlů a nejúčinnější je ovládnutí periferních, nikoli centrálních uzlů. Je proto možné, že snaha zasáhnout na úrovni jedné ústřední molekuly je z podstaty odsouzena k neúspěchu“.

6.6.Léčba

Terapeutické cíle, kterých bychom chtěli během SIC dosáhnout, definované doposud nebyly. Jednoznačné v tuto chvíli není ani to, zda pokud rozpoznáme správně identifikovat abnormality kardiální funkce během septického stavu, přinese snaha o jejich „normalizaci“ nemocným mortalitní profit. Lze odůvodněně předpokládat, že některé změny obdobně jako při akutním selhání ledvin jsou adaptivní reakcí organismu na významnou inflamaci. Častou nevýhodou

současných RCT je snaha o hledání řešení/terapie platné pro většinu nemocných, absenci snahy o rozlišení klinických fenotypů sepse či částečná ignorance časového hlediska. Je takřka jisté, že septický stav je kontinuum, kde dochází k řadě naprogramovaných adaptačních změn, které se na základně nerovnosti mezi proinflamačními a antiinflamačními vlivy a především také díky časovému hledisku stávají postupně patologickými. Stejná terapeutická intervence posunutá v horizontu hodin či dnů může vést zcela k rozdílnému klinickému výsledku. Pokud budeme tento časový aspekt a heterogenitu klinického projevu sepse opomíjet, může to vést k vyřazení celé řady slibných léků či léčebných postupů, které by u správně identifikované skupiny nemocných ve správný čas vést ke zlepšené terapeutického výsledku.

Současná doporučení Surviving Sepsis Campaign (44) se orientují především na dosažení makro-hemodynamických cílů a septické kardiomyopatii se nevěnují.

Adekvátní léčba by měla být založena na aktuální hemodynamické situaci, průkazu nedostatečné perfuze orgánů s cílem dosáhnout adekvátního srdečního výdeje, nikoli pouze snahu o normalizaci kontraktlní dysfunkce. Vhodné je si i uvědomit, že řada změn během septického stavu i včetně mírného snížení systolické výkonnosti může být do jisté míry adaptační a léčba vazopresory či inotropiky má své nezanedbatelné nežádoucí účinky.

6.6.1. Vazopresory

V současné době je jako vazopresor první volby doporučován noradrenalin. Mohlo by se zdát, že léky s vyšším β -mimetickým účinkem (β -mimetická aktivita: noradrenalin > dopamin > adrenalin) by mohl přinášet výhodu nemocným s vyšší depresí systolické funkce, ale jejich nasazení je spojeno s vyšším rizikem vzniku arytmií. Při použití adrenalinu dochází k vyšší spotřebě O_2 myokardem, u dopaminu byla dokonce prokázána vyšší mortalita u septických nemocných (45) a jeho použití v septickém šoku je kontraindikováno. K dispozici máme i jednu animální studii týkající se použití fenylefrinu (46) prokazující zlepšení kardiální funkce a inhibici apoptózy kardiomyocytů. Vzhledem k tomu, že izolovaná α -mimetická aktivita bez β 1-adrenergní podpory by mohla zhoršit hemodynamickou situaci, je zapotřebí tuto studii vnímat pouze jako myšlenku generující a ověřit ji i v humánní medicíně. Jako další možný vazopresor využívající ke svému efektu V1 receptory je brán vazopresin. Jeho použití je spojeno se významným poklesem tepové frekvence (47) a což by mohlo znamenat omezení nežádoucích účinků katecholaminů na srdeční sval – princip dekatecholaminizace, protože užívání katecholaminů koreluje s nekrózou a s dalšími postmortálními histologickými změnami kardiomyocytů nemocných zemřelých na septický šok.

6.6.2. Inotropika

Dobutamin

V rámci doporučení Surviving sepsis campaign je jako inotropikum první volby u pacientů s perzistující kardiální dysfunkcí navzdory dostatečné tekutinové léčbě doporučen dobutamin. Toto doporučení vychází s prokázaného zlepšení hemodynamických parametrů (především navýšení srdečního výdeje) u nemocných se systolickou dysfunkcí LK (48). Mortální výhoda této intervence však bohužel prokázaná nebyla. I při zvýšení CI se mikrocirkulační perfuze nezměnila (49) a dokonce je jeho použití bylo opakovaně spojeno s horšími klinickými výsledky (50, 51). To může být vysvětlitelné nikoli kauzalitou, ale korelací při horší prognóze spjaté se SIC. Také to nejspíše ukazuje nejasnost v určení adekvátních hemodynamických cílů, protože cílení na supranormální hodnoty CI (což by mohlo být v rámci septického šoku intuitivní) morbiditu ani mortalitu nezlepšuje (52, 53).

Milrinon

V případě milrinonu mnoho EBM znalostí nemáme. Jedna z mála prospektivních studií na nemocných v septickém šoku zjistila, že podáním kombinace milrinonu a metoprololu zvyšuje CI a SV bez zvýšení arytmiických komplikací (54). Potenciální větší rozšíření podávání milrinonu však bude bránit poškození ledvin, které je přítomno u mnoha septických pacientů.

Levosimendan

Levosimendan jako kalciový senzitivizér je teoreticky slibným inotropikem v rámci léčby SIC ze dvou důvodů. Jeho efekt je zaměřen na signalizaci a využití kalcia v kardiomyocytech, které je během SIC alterováno a jeho efekt je nezávislý na adrenergních receptorech, čímž snižuje nároky na práci myokardu a jeho spotřebu O₂. Obdobně jako u dobutaminu máme u levosimendanu k dispozici data o jeho efektu na zlepšení hemodynamických parametrů vč. CI(55), data o mortalitním profitu v tuto chvíli jednoznačná nejsou.

Obecně lze tedy u pacientů s poruchou perfuze a depresí funkce myokardu říci, že zkouška podáním inotropika je možná a opodstatněná. Je však nutné sledovat klinickou odpověď a srdeční výdej a adekvátně vyhodnotit, zda dochází ke zlepšení orgánové perfuze. V rámci terapeutických intervencí směřujících ke zlepšení diastolické dysfunkce evidenci nemáme. Hodnocení diastolické funkce však má svůj význam zejména pro monitoraci možného přetížení tekutinovou léčbou.

6.6.3. Betablokátory

Obečné užití betablokátorů u septických nemocných je sporné. Navzdory přesvědčení, že jakýkoli negativní inotropní účinek u pacienta v septickém šoku musí být škodlivý, podání betablokátoru může být spojeno i s řadou pozitivních klinických důsledků. Toto poznání může být vysvětlitelné několika důvody. Ačkoli některé změny v rámci SIC jsou nejspíše adaptivní, zcela jistě brzy dochází k celé řadě maladaptivních důsledků a deregulacím, které myokard dále poškozují. Zároveň většina současných terapeutických intervencí (především terapie vazopresory) může tyto změny do jisté míry prohloubit. Nejspíše proto může použití betablokátorů z důvodu snížení potřeby kyslíku v myokardu, zvýšením diastolického plnění v konečném důsledku zlepšit septickou kardiomyopatii. Nevyřešenou otázkou je vhodná selektivita betablokátorů. V současné chvíli je největší pozornost věnována především selektivním betablokátorům s krátkým poločasem účinku. K dispozici máme data o tom, že esmolol snižuje hladinu TNF α a jeho použití s cílem dosáhnout TF 80-94/min nejen zvýšilo SV při poklesu potřeby vazopresorů, ale také zlepšilo 28-denní mortalitu (56). Ze studie však byli vyčleněni nemocní s depresí systolické funkce, a tak data na pacienty se SIC extrapolovat nemůžeme. Vzhledem k více než kvadrilionu adrenergických receptorů v těle, které se nachází téměř na všech lidských buňkách, je možné, že díky pleiotropnímu efektu neselektivních betablokátorů dosáhnout lepšího klinického výsledku, což může naznačovat naše práce.

6.7. Budoucnost

Budoucnost nám může přinést v problematice SIC řadu změn. Pro posun vpřed je nutné bližší pochopení změn dějící se v myokardu během septického stavu a to nejen na molekulární úrovni. Zajímavou možností pro budoucí diagnostiku a monitorování průběhu SIC by mohla být mikro RNA (miRNA). Již dnes je popsáno několik sekvencí miRNA exprimovaných v kardiomyocytech během septického stavu (57, 58), které by k tomu účelu mohly sloužit. Terapeutické ovlivnění SIC na molekulární úrovni je sice velmi lákavé, blízké klinické praxi však je v tuto chvíli velmi vzdálené. Reálnější možností pro další pokrok by bylo zaměření se na klinické fenotypy SIC (např. jak je definuje Wang a kol.(59)) a na nich pak otestovat další terapeutické intervence a nástroje hemodynamické optimalizace. Pro diagnostiku a monitoraci by bylo nejspíše také vhodné spojit hemodynamické parametry s echokardiografickými (např. spotřebu katecholaminů k dosažení cílového středního arteriálního tlaku + parametry systolické dysfunkce či poruchy kontraktility zjištěné speckle trackingem). Protože snahou

kompenzačních reakcí během septického šoku je dosáhnout „adekvátního“ srdečního výdeje, což není pouze echokardiograficky hodnotitelné. Ke slovu se nejspíše dostanou ještě více betablokátorů. Pro jejich větší rozšíření, ale bude nutné definovat vhodné načasování jejich podání a také hemodynamické cíle, které se budeme snažit dosáhnout. Opět je potřeba připomenout, že nesmí vycházet pouze z konkrétní tepové frekvence, ale především z parametrů orgánové perfuze při dobré znalosti kardiální výkonnosti. Mírné snížení srdeční výkonnosti je zcela jistě jednou z adaptačních změn a nikoli pouze patologií a snahy o důslednou normalizaci všech abnormit nemusí vést k lepším terapeutickým výsledkům. Naším cílem tak zůstává pochopení důsledků septické kardiomyopatie, tak abychom mohli optimalizovat své počínání a zachovali/zlepšili funkční stav srdcí našich pacientů.

6. CÍLE PŮVODNÍCH VĚDECKÝCH PRACÍ

- 1) Analýza literární evidence premorbidní aplikace betablokátorů na přežití nemocných v sepsi/septickém šoku
- 2) Zhodnotit účinnost premorbidní aplikace betablokátorů na přežití nemocných v sepsi/septickém šoku na vlastních datech
- 3) Zhodnotit efektivitu urey jako jednoduchého a nezávislého prediktoru mortality u septických pacientů.

6.1. The association between pre-morbid beta blocker exposure and mortality in sepsis—a systematic review. Critical Care 2019

Dosud neexistoval žádný publikovaný systematický přehled o vlivu pre-morbidní expozice β -blokátorům na mortalitu během sepse, proto jsme se rozhodli tuto skutečnost změnit. Snažili jsme se systematicky prozkoumat důkazy ze všech humánních studií o pre-morbidní expozici β -blokátorům a sepsi.

Metodika

Tato studie byla provedena dle pokynů pro tvorbu metaanalýz observačních studií v epidemiologii (MOOSE) a byla zaregistrována v mezinárodním registru prospektivních systematických přehledů PROSPERO. K 30. lednu 2019 byly prohledány 3 databáze (EMBase, MEDLINE a Cochrane) z nich byly exportovány studie dle hledaných parametrů.

Výběr studií

Do tohoto přehledu byli zahrnuti pacienti, kteří byli vystaveni působení β -blokátorů před epizodou sepse nebo septického šoku a byli ošetřováni na oddělení urgentního příjmu (OUP) nebo na jednotce intenzivní péče (JIP). Vyloučeny byly případové studie/malé série (celkem < 20 pacientů) a přehledové články. Abstrakty posuzovali nezávisle na sobě dva hodnotitelé a případné neshody řešil třetí hodnotitel.

Výsledky

První rešerše přinesla 2128 abstraktů, všechny v angličtině, odstraněno bylo 64 duplicitních záznamů. Po screeningu bylo k extrakci dat původně vybráno 16 studií. Sedm studií bylo nakonec rovněž vyřazeno, protože nesplňovaly všechna kritéria pro zařazení. Celkově bylo shledáno jako způsobilých celkem devět studií, které zahrnovaly 56 414 pacientů se sepsí, včetně 6576 pacientů s předléčených β -blokátory.

Charakteristika a typ studií

Všechny studie byly retrospektivní kohortové studie a údaje byly získány v letech 1999-2017. Studie popisovaly pacienty se sepsí, těžkou sepsí nebo septickým šokem v prostředí OUP nebo JIP. Definice sepse, těžké sepse, septického šoku a pre-morbidní expozice β -blokátorům se v jednotlivých studiích mírně lišily, byly však přiměřené a srovnatelné se současnou definicí.

Souhrnná analýza studií ukázala statisticky signifikantní vliv β -blokátorů na přežití nemocných (aOR = 0,79; 95% CI (0,67, 0,92), p = 0,004), avšak se značnou heterogenitou, což snižuje výpovědní hodnotu tohoto závěru. Naše systematická rešerše zahrnovala také šedou literaturu ve formě abstraktů z konferencí. Údaje o mortalitě ze tří studií, které byly hlášeny jako konferenční abstrakty, ukázaly trend ke snížení mortality při premorbidní expozici β -blokátorům. Výsledky však nebyly statisticky významné.

Údaje o klinických parametrech poskytly pouze čtyři studie: Contenti et al, de Roquetaillade et al, Sharma et al a Fuchs et al. Uvádění parametrů však nebylo konzistentní. Nebyl zjištěn žádný významný rozdíl v dávkách vazopresorů ve všech čtyřech studiích. Contenti et al. a de Roquetaillade et al. zjistili, že premorbidní expozice β -blokátorům byla spojena se sníženou srdeční frekvencí; Sharma et al. údaje o srdeční frekvenci neuvedli. Contenti et al. zjistili, že premorbidní užívání β -blokátorů je spojeno s nižší počáteční hladinou laktátu v plazmě, ale de Roquetaillade et al. nikoli. Pokračování v užívání β -blokátorů během sepse bylo spojeno s nižšími hladinami plazmatického laktátu v prvních 24 h.

Ve všech ostatních relevantních parametrech včetně středního arteriálního tlaku, skóre SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), skóre APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) -II nebo III a výskytu umělé plicní ventilace nebyly zjištěny žádné významné rozdíly.

Diskuse

Jedná se o první systematický přehled zkoumající roli premorbidní expozice β -blokátorům na výsledky mortality u pacientů se sepsí. Přestože nebyl k dispozici dostatek údajů k provedení metaanalýzy, souhrnný upravený poměr šancí ze tří studií naznačil potenciální snížení morbidity v souvislosti s premorbidním užíváním β -blokátorů, i když se značnou heterogenitou.

Srdeční dysfunkce u sepse je běžná a má jak systolickou, tak diastolickou složku. Zdá se však, že pouze diastolická dysfunkce je spojena s mortalitou. Zatímco premorbidní užívání β -blokátorů může snížit systolickou funkci, snížení adrenergní odpovědi v sepsi (snížení srdeční frekvence, prodloužení diastolického času a zlepšení koronární perfuze) může vést ke zmírnění diastolické dysfunkce. Dále může dojít ke snížení rizika ischemie myokardu v důsledku snížení spotřeby kyslíku v myokardu.

Pacienti se septickým šokem jsou často léčeni velkými dávkami exogenních katecholaminů za účelem hemodynamické stabilizace. Zvýšená dávka a délka podávání noradrenalinu je spojena

s vyšším výskytem nově vzniklé fibrilace síní a nadměrná hladina katecholaminů může hrát důležitou roli i v srdeční dysfunkci související se sepsí, protože způsobuje kardiomyopatii a nekrózu kardiomyocytů. Blokáda β -adrenergních receptorů by mohla snížit množství exogenních katecholaminů tím, že obnoví sepsí vyvolanou downregulaci β -adrenergních receptorů.

Zajímavé je, že Singer et al. uvádějí, že pacienti s premorbidní expozicí neselektivním β -blokátorem měli nižší mortalitu ve srovnání s pacienty s premorbidní expozicí kardioselektivním β -blokátorem. To naznačuje, že modulace nekardiálních adrenergních reakcí na sepsi β -blokátory může mít také důležitou roli. Kromě toho mohou β -blokátory potenciálně pozitivně modulovat narušenou autonomní (sympatiko- parasympatickou) rovnováhu při sepsi.

β -adrenergní systém reguluje apoptózu, mitochondriální funkci a produkci zánětlivých cytokinů. Blokátory β receptorů ovlivňují vzorec syntézy cytokinů, přičemž blokátory β_1 receptorů snižují prozánětlivou odpověď, zatímco β_2 -antagonizace má zřejmě opačný účinek, alespoň u chronického srdečního selhání.

U sepse β_2 -adrenergní stimulace selektivně inhibuje Th1 funkci $CD4^+$ lymfocytů a upřednostňuje Th2 mediovanou odpověď, která inhibují aktivaci makrofágů, proliferaci T buněk a produkci prozánětlivých cytokinů. Funkce $CD8^+$ lymfocytů může být β_2 -adrenergní stimulací rovněž potlačena. Dosavadní důkazy o jakémkoli příznivém využití β -adrenergní blokády na imunitní funkce u sepse jsou však rozporuplné.

Přesto zůstává řada otázek týkajících se role β -adrenergní blokády u sepse nezodpovězena. Kromě obav o bezpečnost a účinnost je třeba ještě objasnit délku trvání a dávkování, při kterém by měla být β -blokáda prováděna. Kromě toho je kontroverzní i načasování zahájení terapeutické β -adrenergní blokády. Výsledky našeho systematického přehledu naznačují, že bychom neměli upouštět od podávání β -blokátorů během sepse. Místo toho můžeme zvážit pokračování v podávání chronických β -blokátorů a možná zavést β -blokátory na počátku léčby sepse, zejména ty kardio neselektivní.

Závěr

Tento systematický přehled naznačil, že expozice β -blokátorem před příhodou sepse by mohla mít význam pro snížení úmrtnosti.

6.2. Association between premorbid beta-blocker exposure and sepsis outcomes—the Beta-Blockers in European and Australian/American Septic Patients (BEAST) Study." Critical Care Medicine 2021

Studie BEAST (The Beta-blockers in European and Australian/ American Septic paTients study) je retrospektivní kohortová studie a byla provedena za účelem dalšího zkoumání vlivu premorbidní expozice betablokátorům na výsledky sepse, přičemž jsme se znovu zaměřili na podtřídy betablokátorů, orgánové dysfunkce a glykemickou kontrolu. Cílem bylo ověřit dříve zkoumanou hypotézu také na vlastních datech našich nemocných.

Metodika

Tato multicentrická studie zahrnovala pacienty z Nepean Hospital (Kingswood, Nový Jižní Wales, Austrálie), metabolické JIP Fakultní nemocnice Plzeň (Plzeň, Česká republika) a veřejně dostupné údaje z databáze eICU Collaborative Research Database. Do analýzy byli zahrnuti dospělí pacienti přijatí na JIP pro sepsi v období od ledna 2014 do prosince 2018. Zahrnuta byla pouze první epizoda sepse, aby se zohlednila zvýšená úmrtnost spojená s opakovanou sepsí.

Primárním výsledkem této studie byla mortalita měřená ve dvou časových bodech: Úmrtnost na jednotce intenzivní péče a nemocniční úmrtnost. Sekundární výsledky zahrnovaly četnost epizod hypoglykémie (< 40 mg/dl) nebo hyperglykémie (> 198 mg/dl), vrcholové hladiny laktátu během prvních 24 hodin, orgánovou dysfunkci (skóre Sequential Organ Failure Assessment [SOFA]) měřenou 1. a 3. den, četnost šoku, potřebu umělé plicní ventilace, četnost přístrojové náhrady funkce ledvin v průběhu sepse a délku pobytu na JIP.

Výsledky

Ze všech tří kohort jsme identifikovali celkem 12 975 pacientů se sepsí, z nichž bylo do studie zařazeno 4 086 pacientů. Mezi nimi bylo 391 pacientů z kohorty Nepean, 745 pacientů z kohorty Plzeň a 2 950 pacientů z kohorty eICU. 8877 nemocných se sepsí z kohorty eICU bylo vyloučeno z důvodu nedostatku údajů o premorbidní medikaci. Dalších 12 pacientů (11 z eICU a 1 z Plzně) bylo ze studie vyloučeno z důvodu současného předepisování dvou nebo více betablokátorů.

Septický šok byl diagnostikován u 502 pacientů (12,2 %). Celkem bylo identifikováno 1 556 pacientů (38 %) s premorbidní expozicí betablokátorům. Z nich bylo 1 153 (74 %) vystaveno

kardioselektivním betablokátorům, přičemž nejčastěji se jednalo o metoprolol, a 403 (26 %) nekardioselektivním betablokátorům, přičemž nejčastěji se jednalo o karvedilol.

Multivariantní logistická regresní analýza ukázala, že premorbidní expozice beta-blokátorům byla spojena se sníženou mortalitou na JIP (adjustované OR [aOR], 0,80; 95% CI, 0,66-0,97; $p = 0,025$) i v nemocnici (aOR, 0,84; 95% CI, 0,71-0,99; $p = 0,033$). Analýza podskupin porovnávající kardioselektivní beta-blokátory a kardio neselektivní beta-blokátory rovněž prokázala, že expozice kardioselektivním beta-blokátorům nebyla spojena se sníženou mortalitou na jednotce intenzivní péče (aOR, 0,88; 95% CI, 0,72-1,08; $p = 0,23$) ani v nemocnici (aOR, 0,89; 95% CI, 0,75-1,07; $p = 0,22$). Expozice kardio neselektivním BB byla naopak spojena se sníženou mortalitou na jednotce intenzivní péče (aOR, 0,59; 95% CI, 0,41-0,85; $p = 0,005$) i v nemocnici (aOR, 0,68; 95% CI, 0,51-0,92; $p = 0,013$). Zejména premorbidní expozice karvedilolu byla spojena se sníženou úmrtností na jednotce intenzivní péče (aOR, 0,46; 95% CI, 0,29-0,73; $p = 0,001$) i v nemocnici (aOR, 0,64; 95% CI, 0,46-0,91; $p = 0,013$).

Coxova regresní analýza rizika ukázala, že premorbidní expozice beta-blokátorům byla spojena s 16% snížením rizika úmrtí na JIP (poměr rizika 0,84; 95% CI 0,71-0,99; $p = 0,037$) ve všech třech kohortách. Premorbidní expozice beta-blokátorům byla spojena s vyšším poměrem Pao₂/Fio₂ 1. den (204,5 vs 170 mm Hg; $p = 0,004$), vyššími hladinami kreatininu 1. den (179 vs 150,1 $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,004$) a nižší potřebou noradrenalinu 3. den (0,11 vs 0,17 $\mu\text{g/kg/min}$; $p = 0,001$). Jak v den 1, tak v den 3 byly Glasgow Coma Scale (GCS) a střední arteriální tlaky konsistentně vyšší při premorbidní expozici beta-blokátorům. V celkovém skóre SOFA nebyly zjištěny žádné významné rozdíly. Nebyly rovněž zjištěny žádné významné rozdíly ve vývoji orgánové dysfunkce mezi 1. a 3. dnem (ΔSOFA).

Sekundární klinické výsledky zahrnovaly délku pobytu na jednotce intenzivní péče, četnost hypoglykémie nebo hyperglykémie, maximální hladiny laktátu během prvních 24 hodin, výskyt šoku a mechanické ventilace a míru náhrady ledvin. Četnost mechanické ventilace (23,7 % vs 28,8 %; $p \leq 0,001$) a četnost septického šoku (9,8 % vs 13,8 %; $p \leq 0,001$) byla nižší při expozici beta-blokátorům v předchorobí, četnost přístrojové náhrady funkce ledvin či hyper/hypoglykémie se mezi skupinami neodlišovala.

Diskuze

Výsledky naší studie jsou v souladu s rostoucím počtem výzkumů, které zdůrazňují možnost využití beta-blokátorů v léčbě sepse. Zároveň se o první studii, která zkoumá vliv premorbidní expozice betablokátorům na orgánovou dysfunkci, glykémii a laktatémii u sepse.

Výsledky naší studie ukázaly, že premorbidní expozice beta-blokátorům, zejména kardio neselektivním beta-blokátorům, může být spojena se sníženou morbiditou u sepse. Ačkoli přesné mechanismy nejsou dobře známy, preklinické studie prokázaly potenciální příznivé účinky kardio neselektivních beta-blokátorů na expresi cytokinů v kostní dřeni, indukci autofagie a také renoprotektivní účinky na myších modelech.

Kromě kardioprotektivních účinků mají beta-blokátory široký rozsah účinků na metabolické a hemostatické funkce. Předpokládá se, že imunomodulační účinek beta-blokátorů je nepřímý, a to prostřednictvím blokády aktivace beta-adrenergní receptorové dráhy zprostředkované katecholaminy. To také poskytuje mechanistickou oporu pro koncept "dekatecholaminizace". Zda beta-blokáda podporuje protizánětlivou nebo prozánětlivou odpověď během sepse, však zůstává předmětem diskusí a pravděpodobně to závisí na načasování podání.

Širokou škálu fyziologických účinků beta-blokátorů by bylo možné dále zkoumat pomocí dysfunkce jednotlivých orgánových systémů během sepse. Naše studie poukázala na možný přínos na respirační a neurologické funkce, nikoli však na funkce renální. Zajímavé je, že střední arteriální tlak byl významně vyšší při premorbidní expozici betablokátorům a že došlo ke snížení potřeby vazopresorů 3. den přijetí, což naznačuje rychlejší odeznění šoku. V souladu s předchozím výzkumem jsme nezaznamenali ve vstupních hodnotách laktátu.

Stejně jako u všech studií závislých na administrativních údajích pro retrospektivní analýzu má i naše studie některá omezení, která je třeba vzít v úvahu. Naše studie je díky retrospektivnímu pojetí závislá na integritě dat, včetně přesnosti výpočtů skóre GCS a SOFA, které mohou vykazovat určitou míru variability. K úplnému prozkoumání vlivu premorbidní expozice beta-blokátorům na orgánovou dysfunkci v průběhu sepse by byly zapotřebí další prospektivní studie.

Závěr

V této multicentrické kohortové studii jsme zjistili, že expozice beta-blokátorům před hospitalizací může být spojena se snížením upravené úmrtnosti na JIP a v nemocnici. Zajímavé je, že tato asociace se zdála být vyjádřena především u kardio neselektivním beta-blokátorů. Tato studie přispívá k rostoucímu počtu důkazů pro další prospektivní klinické studie, které by zkoumaly potenciální použití beta-blokátorů v léčbě sepse.

6.3. Blood urea nitrogen-independent marker of mortality in sepsis.

Biomedical Papers 2022

Hladina urey je dlouhodobě známá jako snadno dostupný nezávislý rizikový faktor prognózy pacientů především v oblasti kardiologie (zejména u. chronického srdečního selhání, akutního infarktu myokardu, disekce aorty). Patofyziologická podstata této skutečnosti by mohla být dána tím, že sérová hladina urey odráží neurohormonální aktivaci nad rámec jakéhokoli poklesu filtračních funkcí ledvin. Cílem naší práce bylo ověřit tuto skutečnost i v případě septického stavu. Studie byla provedena na základě retrospektivního zkoumání dat jak vlastních, tak dat z velké databáze kriticky nemocných amerických pacientů. Jedná se o první studii, která hodnotí prognostickou hodnotu urey při přijetí u kriticky nemocných pacientů se sepsí.

Metodika

Studie byla koncipována jako multicentrická retrospektivní analýza dat pacientů z Metabolické JIP Fakultní nemocnice Plzeň a veřejně dostupných dat z databáze eICU Collaborative Research Database. eICU-CRD pod záštitou Massachusettského technologického institutu zahrnuje 200 859 přijetí 139 367 pacientů na JIP v letech 2014 a 2015 ve 208 amerických nemocnicích. Do hodnocení byli zahrnuti pouze nemocní s první atakou sepse, vyloučili jsme opakované pobyty na JIP a pacienty mladší 18 let. Zařazovacími kritérii byly kód ICD A41.9 v propouštěcí zprávě a dokumentovaná sérová hodnota urey při přijetí. Do studie bylo zařazeno celkem 760 pacientů z české kohorty a 8366 pacientů z kohorty eICU pacientů. Sledovaným cílem sledování byla 28denní mortalita.

Statistická analýza

Rozdíly mezi nezávislými skupinami byly vypočteny pomocí jednocestné ANOVA. K porovnání kontinuálních parametrů byl použit nezávislý Student t-test a Mann-Whitney U test. Pearson χ^2 byl použit k vyhodnocení kategorických proměnných.

Mortalita po 28 dnech byla hodnocena pomocí jednorozměrné i vícerozměrné logistické regrese. K vyhodnocení a úpravě faktorů spoluurčujících dlouhodobou mortalitu byla použita univariační a multivariační Coxova regresní analýza. Mortalita mezi jednotlivými skupinami byla sledována pomocí Kaplan-Meierových křivek.

Výsledky

Pacienti v kohortě eICU s BUN nad 40 mg/dl měli významně vyšší 28denní mortalitu ve

srovnání se skupinou 10-20 mg/dl (HR 2,764; 95%CI 2,37-3,20; P<0,001) i se skupinou 20-40 mg/dl (HR 1,932 95%CI 1,64-2,23; P<0,001). Hladina BUN při přijetí byla v univariační analýze spojena s nepříznivou 28denní mortalitou (HR 1,013; 95%CI 1,012±1,014; P<0,001).

Optimální vstupní hranice BUN pro kohortu eICU byla vypočtena na 23 mg/dl. Tato cut-off hodnota byla spojena s 28denní mortalitou (HR 2,318; 95%CI 2,033-2,643; P<0,001) nezávisle na dalších parametrech. Tato zjištění jsou v souladu s analýzou dat českého souboru.

Diskuse

Naší studií se podařilo potvrdit, že vstupní hladina urey je nezávislým prognostickým prediktorem 28denní celkové mortality kriticky nemocných pacientů se sepsí a zdá se, že také nezávislým na renální funkci. Cut-off hodnota BUN 23 mg/ dL odpovídá dosud publikovaným zjištěním. Ačkoli souvislost mezi zvýšenou hladinou urey a neurohormonální reakcí byla téměř výhradně odvozena z populace pacientů s kardio-renálními problémy, domníváme se, že zvýšená urea nezávisle na GFR může citlivě odrážet komplexní základní patologické procesy, které se přímo podílejí na patofyziologii sepse. Kritické onemocnění, a zejména sepse, se navíc vyznačuje hlubokým a často přetrvávajícím katabolickým stavem, který v konečném důsledku vede ke ztrátě svalové hmoty a nervosvalové slabosti. V této souvislosti může zvýšená hodnota BUN sloužit také jako ukazatel závažného katabolismu při sepsi.

Design této práce má svá omezení vyplývající z retrospektivní povahy analýzy. Rovněž nebyla vzata v úvahu řada faktorů, které nemají vztah k ledvinám a ovlivňují plazmatickou hladinu urey, jako je stav tekutin a výživy, jaterní syntéza močoviny. Septický stav je dynamický proces a analýza z jediného časového bodu v době přijetí na JIP poskytuje pouze omezený pohled, takže prognostická hodnota dynamických změn hladin urey zůstává otevřená spekulacím.

Závěr

Naší studií se podařilo potvrdit hypotézu, že iniciální hladina urey může být jednoduchý a užitečný markerem 28denního nepříznivého výsledku u septických nemocných. K vymezení úlohy urey jako ukazatele neurohumorálního a metabolického charakteru kritického onemocnění a k pochopení mechanismů, které jsou podstatou pozorovaných asociací, a jejich klinického významu jsou zapotřebí prospektivní studie.

7. REFERENCE

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama-Journal of the American Medical Association*. 2016;315(8):801-10.
2. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Critical Care Medicine*. 2006;34(2):344-53.
3. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, et al. PROFOUND BUT REVERSIBLE MYOCARDIAL DEPRESSION IN PATIENTS WITH SEPTIC SHOCK. *Annals of Internal Medicine*. 1984;100(4):483-90.
4. McLean A, editor *Is it some form of Takotsubo syndrome? ISICEM; 2022; Brusel.*
5. Martin L, Derwall M, Al Zoubi S, Zechendorf E, Reuter DA, Thiemermann C, et al. The Septic Heart Current Understanding of Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Chest*. 2019;155(2):427-37.
6. L'Heureux M, Sternberg M, Brath L, Turlington J, Kashiouris MG. Sepsis-Induced Cardiomyopathy: a Comprehensive Review. *Current Cardiology Reports*. 2020;22(5).
7. Jeong HS, Lee TH, Bang CH, Kim JH, Hong SJ. Risk factors and outcomes of sepsis-induced myocardial dysfunction and stress-induced cardiomyopathy in sepsis or septic shock: A comparative retrospective study. *Medicine*. 2018;97(13).
8. Beesley SJ, Weber G, Sarge T, Nikravan S, Grissom CK, Lanspa MJ, et al. Septic Cardiomyopathy. *Critical Care Medicine*. 2018;46(4):625-34.
9. Sato R, Kuriyama A, Takada T, Nasu M, Luthe SK. Prevalence and risk factors of sepsis-induced cardiomyopathy: A retrospective cohort study. *Medicine*. 2016;95(39).
10. Hollenberg SM, Cunnion RE, Lawrence M, Kelly JL, Parrillo JE. TUMOR NECROSIS FACTOR DEPRESSED MYOCARDIAL-CELL FUNCTION - RESULTS USING AN INVITRO ASSAY OF MYOCYTE PERFORMANCE. *Clinical Research*. 1989;37(2):A528-A.
11. Kumar A, Thota V, Dee L, Olson J, Uretz E, Parrillo JE. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *Journal of Experimental Medicine*. 1996;183(3):949-58.
12. Neubauer S. Mechanisms of disease - The failing heart - An engine out of fuel. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(11):1140-51.

13. Dhainaut JF, Huyghebaert MF, Monsallier JF, Lefevre G, Avasantucci JD, Brunet F, et al. CORONARY HEMODYNAMICS AND MYOCARDIAL-METABOLISM OF LACTATE, FREE FATTY-ACIDS, GLUCOSE, AND KETONES IN PATIENTS WITH SEPTIC SHOCK. *Circulation*. 1987;75(3):533-41.
14. Drosatos K, Drosatos-Tampakaki Z, Khan R, Homma S, Schulze PC, Zannis VI, et al. Inhibition of c-Jun-N-terminal Kinase Increases Cardiac Peroxisome Proliferator-activated Receptor alpha Expression and Fatty Acid Oxidation and Prevents Lipopolysaccharide-induced Heart Dysfunction. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(42):36331-9.
15. Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM, Natanson C, Parrillo JE. The coronary circulation in human septic shock. *Circulation*. 1986;73(4):637-44.
16. Zheng Z, Ma H, Zhang X, Tu F, Wang X, Ha T, et al. Enhanced glycolytic metabolism contributes to cardiac dysfunction in polymicrobial sepsis. *The Journal of infectious diseases*. 2017;215(9):1396-406.
17. Pinto BB, Dyson A, Umbrello M, Carre JE, Ritter C, Clatworthy I, et al. Improved Survival in a Long-Term Rat Model of Sepsis Is Associated With Reduced Mitochondrial Calcium Uptake Despite Increased Energetic Demand. *Critical Care Medicine*. 2017;45(8):E840-E8.
18. Suliman HB, Carraway MS, Piantadosi CA. Postlipopolysaccharide oxidative damage of mitochondrial DNA. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003;167(4):570-9.
19. Stanzani G, Duchen MR, Singer M. The role of mitochondria in sepsis-induced cardiomyopathy. *Biochimica Et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease*. 2019;1865(4):759-73.
20. Crouser ED. Mitochondrial dysfunction in septic shock and multiple organ dysfunction syndrome. *Mitochondrion*. 2004;4(5-6):729-41.
21. Dikalov S. Cross talk between mitochondria and NADPH oxidases. *Free Radical Biology and Medicine*. 2011;51(7):1289-301.
22. Matkovich SJ, Al Khiami B, Efimov IR, Evans S, Vader J, Jain A, et al. Widespread Down-Regulation of Cardiac Mitochondrial and Sarcomeric Genes in Patients With Sepsis. *Critical Care Medicine*. 2017;45(3):407-14.
23. Bernardin G, Strosberg AD, Bernard A, Mattei M, Marullo S. beta-adrenergic receptor-dependent and -independent stimulation of adenylate cyclase is impaired during severe sepsis in humans. *Intensive Care Medicine*. 1998;24(12):1315-22.

24. Rudiger A, Dyson A, Felsmann K, Carre JE, Taylor V, Hughes S, et al. Early functional and transcriptomic changes in the myocardium predict outcome in a long-term rat model of sepsis. *Clinical Science*. 2013;124(5-6):391-401.
25. Hollenberg SM. Understanding stress cardiomyopathy. *Intensive Care Medicine*. 2016;42(3):432-5.
26. Hobai IA, Edgecomb J, LaBarge K, Colucci WS. DYSREGULATION OF INTRACELLULAR CALCIUM TRANSPORTERS IN ANIMAL MODELS OF SEPSIS-INDUCED CARDIOMYOPATHY. *Shock*. 2015;43(1):3-15.
27. Al-Wahaibi K, Al-Wahshi Y, Rajagopal VL, Al-Sarhani A. Sepsis-induced takotsubo cardiomyopathy mimicking ST-elevation myocardial infarction: A clinical case. *Heart Views*. 2021;22(1):50-3.
28. Bosch NA, Cohen DM, Walkey AJ. Risk Factors for New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Medicine*. 2019;47(2):280-7.
29. Seemann A, Boissier F, Razazi K, Carreaux G, de Prost N, Brun-Buisson C, et al. New-onset supraventricular arrhythmia during septic shock: prevalence, risk factors and prognosis. *Annals of Intensive Care*. 2015;5(1):1-8.
30. Adler A, Topaz G, Heller K, Zeltser D, Ohayon T, Rozovski U, et al. Fever-induced Brugada pattern: How common is it and what does it mean? *Heart Rhythm*. 2013;10(9):1375-82.
31. Hutyra M, Skála T, Kamínek M, Horák D. Speckle tracking echokardiografie - nová ultrazvuková metoda hodnocení globální a regionální funkce myokardu. *Kardiologická revue : oficiální partner Sdružení ambulantních kardiologů*. 2008;10(1):8-13.
32. Ng PY, Sin WC, Ng AKY, Chan WM. Speckle tracking echocardiography in patients with septic shock: a case control study (SPECKSS). *Critical Care*. 2016;20.
33. Vallabhajosyula S, Rayes HA, Sakhuja A, Murad MH, Geske JB, Jentzer JC. Global Longitudinal Strain Using Speckle-Tracking Echocardiography as a Mortality Predictor in Sepsis: A Systematic Review. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2019;34(2):87-93.
34. Harvey S, Young D, Brampton W, Cooper AB, Doig G, Sibbald W, et al. Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006(3).
35. Wu AHB. Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? *Intensive Care Medicine*. 2001;27(6):959-61.

36. Ostermann M, Ayis S, Tuddenham E, Lo J, Lei K, Smith J, et al. Cardiac Troponin Release is Associated with Biomarkers of Inflammation and Ventricular Dilatation During Critical Illness. *Shock*. 2017;47(6):702-8.
37. Turner A, Tsamitros M, Bellomo R. Myocardial cell injury in septic shock. *Critical Care Medicine*. 1999;27(9):1775-80.
38. Ammann P, Maggiorini M, Bertel O, Haenseler E, Joller-Jemelka HI, Oechslin E, et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(11):2004-9.
39. Rosjo H, Varpula M, Hagve TA, Karlsson S, Ruokonen E, Pettila V, et al. Circulating high sensitivity troponin T in severe sepsis and septic shock: distribution, associated factors, and relation to outcome. *Intensive Care Medicine*. 2011;37(1):77-85.
40. Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, Vinsonneau C, Cariou A, Grabar S, et al. Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Critical Care Medicine*. 2004;32(3):660-5.
41. Forfia PR, Watkins SP, Rame JE, Stewart KJ, Shapiro EP. Relationship between B-type natriuretic peptides and pulmonary capillary wedge pressure in the intensive care unit. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(10):1667-71.
42. Alhamdi Y, Abrams ST, Cheng ZX, Jing SJ, Su DH, Liu ZY, et al. Circulating Histones Are Major Mediators of Cardiac Injury in Patients With Sepsis. *Critical Care Medicine*. 2015;43(10):2094-103.
43. Mareš J. Skryté nástrahy molekulárních technologií aneb „Kdo jde pořád dolů, octne se nahore“. *Aktuality v nefrologii : časopis pro klinickou nefrologii a metody náhrady funkce ledvin*. 2014;20(2):86-9.
44. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W. Executive Summary: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for the Management of Sepsis and Septic Shock 2021 (vol 49, pg 1974, 2021). *Critical Care Medicine*. 2022;50(4):E413-E4.
45. Xu B, Oziemski P. Dopamine versus noradrenaline in septic shock. *Australasian Medical Journal*. 2011;4(10):571-4.
46. Li HM, Xing Y, Yang DM, Tang XX, Lu DX, Wang HD. ALPHA-1 ADRENERGIC RECEPTOR AGONIST PHENYLEPHRINE INHIBITS SEPSIS-INDUCED CARDIOMYOCYTE APOPTOSIS AND CARDIAC DYSFUNCTION VIA ACTIVATING ERK1/2 SIGNAL PATHWAY. *Shock*. 2019;52(1):122-33.

47. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hebert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(9):877-87.
48. Nadeem R, Sockanathan S, Singh M, Hussain T, Kent P, AbuAlreesh S. Impact of Dobutamine in Patients With Septic Shock: A Meta-Regression Analysis. *American Journal of Therapeutics*. 2017;24(3):E333-E46.
49. Hernandez G, Bruhn A, Luengo C, Regueira T, Kattan E, Fuentealba A, et al. Effects of dobutamine on systemic, regional and microcirculatory perfusion parameters in septic shock: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Intensive Care Medicine*. 2013;39(8):1435-43.
50. Wilkman E, Kaukonen KM, Pettila V, Kuitunen A, Varpula M. Association between inotrope treatment and 90-day mortality in patients with septic shock. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2013;57(4):431-42.
51. Hayes MA, Timmins AC, Yau EHS, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. ELEVATION OF SYSTEMIC OXYGEN DELIVERY IN THE TREATMENT OF CRITICALLY ILL PATIENTS. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(24):1717-22.
52. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, et al. A TRIAL OF GOAL-ORIENTED HEMODYNAMIC THERAPY IN CRITICALLY ILL PATIENTS. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(16):1025-32.
53. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(8):568-73.
54. Schmittinger CA, Dunser MW, Torgersen C, Luckner G, Lorenz I, Schmid S, et al. HISTOLOGIC PATHOLOGIES OF THE MYOCARDIUM IN SEPTIC SHOCK: A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY. *Shock*. 2013;39(4):329-35.
55. Morelli A, De Castro S, Teboul JL, Singer M, Rocco M, Conti G, et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Medicine*. 2005;31(5):638-44.
56. Morelli A, Ertmer C, Westphal M, Rehberg S, Kampmeier T, Ligges S, et al. Effect of Heart Rate Control With Esmolol on Hemodynamic and Clinical Outcomes in Patients With Septic Shock A Randomized Clinical Trial. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 2013;310(16):1683-91.

57. Zheng GL, Lyu JJ, Liu S, Huang JD, Liu C, Xiang D, et al. Silencing of uncoupling protein 2 by small interfering RNA aggravates mitochondrial dysfunction in cardiomyocytes under septic conditions. *International Journal of Molecular Medicine*. 2015;35(6):1525-36.
58. Mirna M, Paar V, Rezar R, Topf A, Eber M, Hoppe UC, et al. MicroRNAs in Inflammatory Heart Diseases and Sepsis-Induced Cardiac Dysfunction: A Potential Scope for the Future? *Cells*. 2019;8(11).
59. Wang J, Wang XT, Liu DW, Zhang HM, Su LX. Induction and deduction in sepsis-induced cardiomyopathy: five typical categories. *Chinese Medical Journal*. 2020;133(18):2205-11.

RESEARCH

Open Access

The association between premorbid beta blocker exposure and mortality in sepsis—a systematic review

Kaiquan Tan¹, Martin Harazim⁴, Benjamin Tang^{1,3}, Anthony Mclean^{1,2} and Marek Nalos^{1,2,4*} **Abstract****Background:** The effect of premorbid β -blocker exposure on clinical outcomes in patients with sepsis is not well characterized. We aimed to examine the association between premorbid β -blocker exposure and mortality in sepsis.**Methods:** EMBase, MEDLINE, and Cochrane databases were searched for all studies of premorbid β -blocker and sepsis. The search was last updated on 22 June 2019. Two reviewers independently assessed, selected, and abstracted data from studies reporting chronic β -blocker use prior to sepsis and mortality. Main data extracted were premorbid β -blocker exposure, mortality, study design, and patient data. Two reviewers independently assessed the risk of bias and quality of evidence.**Results:** In total, nine studies comprising 56,414 patients with sepsis including 6576 patients with premorbid exposure to β -blockers were eligible. For the primary outcome of mortality, two retrospective studies reported adjusted odds ratios showing a reduction in mortality with premorbid β -blocker exposure. One study showed that premorbid β -blocker exposure decreases mortality in patients with septic shock. Another study showed that continued β -blockade during sepsis is associated with decreased mortality.**Conclusion:** This systematic review suggests that β -blocker exposure prior to sepsis is associated with reduced mortality. There was insufficient data to conduct a bona fide meta-analysis. Whether the apparent reduction in mortality may be attributed to the mitigation of catecholamine excess is unclear.**Trial registration:** PROSPERO, CRD42019130558 registered June 12, 2019.**Keywords:** Sepsis, Mortality, Beta blockers, Systematic review**Introduction**

The Sepsis-3 consensus defines sepsis as a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection [1]. While our understanding of sepsis pathophysiology is increasing, controversies in haemodynamic management persist [2, 3]. The most recent surviving sepsis guidelines recommend noradrenaline as the first-choice vasopressor because of its vasopressor and positive inotropic properties [strong recommendation, moderate quality of evidence [4]]. In contrast, the concept of ‘de catecholamination’ emerged

in the last decade stemming from the recognized negative effects of catecholamines in sepsis [3, 5, 6]. Interestingly, the β -adrenergic blockade has emerged as a possible treatment option for blunting the adrenergic response in early sepsis with potential effects on the modulation of cardiogenic, metabolic, immunologic, and coagulopathic derangements in sepsis [7].

Early administration of the short-acting β -blocker esmolol in a recent trial showed a reduction in 28-day sepsis mortality [8, 9]. Furthermore, some studies have suggested a benefit of premorbid β -blocker exposure on sepsis outcomes [10, 11]. Multiple systematic reviews have since concluded that there is limited preliminary evidence for the use of β -blockers during sepsis [12–14], while others are skeptical [15]. However, to date, no published systematic review exists on the effects of

* Correspondence: mareknalos@gmail.com

¹Nepean Clinical School, Sydney Medical School, University of Sydney, Penrith, Australia²Department of Intensive Care Medicine, Nepean Hospital, Penrith, Australia
Full list of author information is available at the end of the article

© The Author(s). 2019, corrected publication 2019. **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

premorbid β -blocker exposure on sepsis outcomes, including mortality. Therefore, we set out to systematically examine the evidence from all human studies on pre-morbid β -blocker exposure and sepsis.

Materials and methods

This study follows the Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) guidelines [16] and was registered with the international prospective register of systematic reviews (PROSPERO; CRD 42019130558). The MOOSE checklist is appended as Additional file 1: Table S1.

Data sources and searches

Three databases, EMBase, MEDLINE, and Cochrane were searched on 30 January 2019 for records dating from database conception to the date of search that was last updated on 22 June 2019. The search was only limited to human research. Duplicates were removed using the Ovid platform and checked for any incorrect removal. Hand searching from reference lists was also performed. The full search strategy is appended as Additional file 4: Figure S1.

Study selection

Inclusion criteria for this review were guided by the 'Patient, Population, or Problem, Intervention, Comparison, Outcome, Study Design or Setting' (PICOS) framework [17] (Table 1). Patients exposed to β -blockers prior to an episode of sepsis or septic shock and were cared for in the emergency department (ED) or intensive care unit (ICU) were included in this review. Observational studies were eligible. Excluded were case studies/small series (< 20 patients overall) and review articles. The abstracts were assessed by two investigators (KT, MH) independently, and disagreements were resolved with a third investigator (MN).

Data extraction and quality assessment

Data from eligible studies were independently extracted by two investigators (KT, MH). Where required, study authors were contacted directly to kindly provide

Table 1 'PICOS' approach for selecting clinical studies in the systematic search. PICOS Patient, Population, or Problem, Intervention, Comparison, Outcome, Study Design or Setting

PICOS	Study characteristics
1. Participants	Patients with sepsis and/or septic shock
2. Intervention	Premorbid exposure to beta blockers
3. Comparison	No pre-morbid exposure to beta blockers
4. Outcomes	Mortality
5. Study design	Prospective observational or retrospective cohort studies

missing research data. The Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions (ROBINS-I) tool [18] was used to independently assess (KQ, MH) the quality of studies.

Data synthesis and analysis

Adjusted outcome data were combined using the inverse variance method [19]. Heterogeneity between studies was measured by Higgin's and Thomson's I^2 [20]. Statistical analyses were performed using Review Manager version 5.3 (Copenhagen: The Cochrane Collaboration, 2014)

Results

Study selection

The initial search returned 2128 abstracts, all in English. Two thousand sixty-four abstracts were manually screened after removal of 64 duplicates. After screening, 16 studies were initially selected for data extraction. Where required, the corresponding authors were contacted to obtain necessary data for statistical analysis. Seven studies were excluded for not meeting all inclusion criteria. The list of studies excluded is appended (Additional file 2: Table S2). Overall, a total of nine studies were found to be eligible, comprising 56,414 patients with sepsis, including 6576 patients with pre-morbid exposure to β -blockers (Fig. 1).

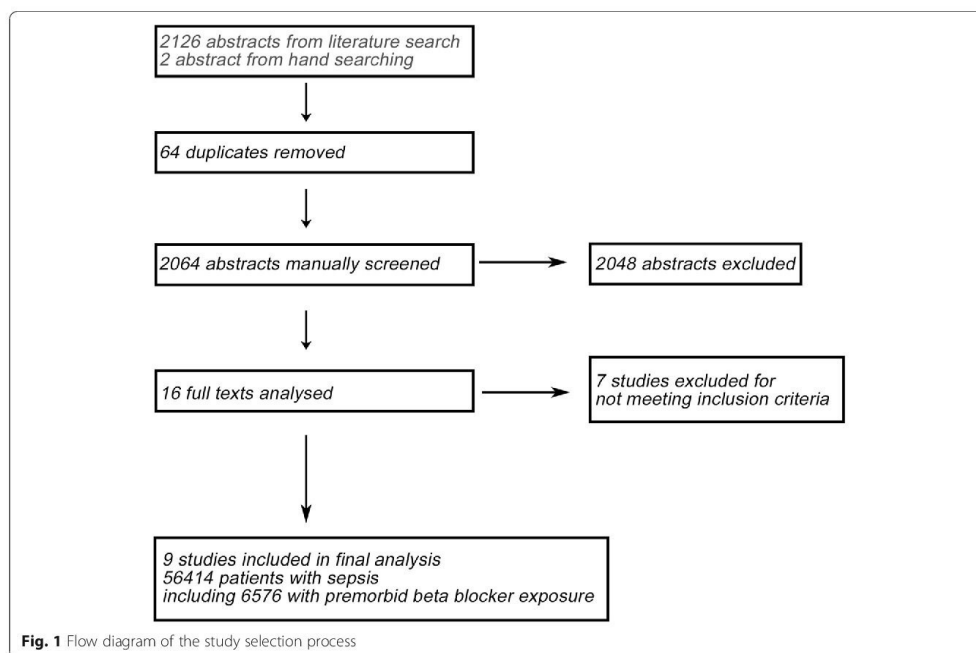
Characteristics and type of studies

All studies were retrospective cohort studies, and the data were collected between 1999 and 2017.

The study populations described patients with sepsis, severe sepsis, or septic shock in an ED [21] or ICU [10, 11, 21–26] setting. The definitions of sepsis, severe sepsis, septic shock, and pre-morbid β -blocker exposure varied slightly across the studies, but were reasonable and comparable to current definitions [1]. Two studies [10, 27] included patients with sepsis, severe sepsis, and septic shock, while seven studies [11, 21–26] included patients with severe sepsis and/or septic shock. One study (Alsolamy et al.) included patients ≥ 14 years of age; all other studies included adult (18 years and above) patients. Four studies by Sharma et al., de Roquetaillade et al., Alsolamy et al., and Al-Qadi et al. were reported as conference abstracts [22–25]. The characteristics of the studies are appended (Table 2).

Risk of bias assessment

All observational studies of pre-morbid medication use are at risk of bias because of confounding. Five studies included in this review [10, 11, 24, 26, 27] were judged to be of moderate risk of bias for the primary outcome of mortality as they reported adjustment of confounding variables via statistical analysis. Four studies [21–23, 25]



were judged as having serious risk of bias due to confounding as the authors did not perform statistical analysis to correct for confounders. The risk of bias assessment using ROBINS-1 tool for each trial is appended (Additional file 5: Figure S2) with reasonings attached (Additional file 3: Table S3).

Primary outcome: mortality

The smallest study by Contenti et al. included 260 sepsis patients. Results from that study showed a non-significant decrease in 28-day mortality (35% vs 49%, $p = 0.08$; Table 3). Using multivariate logistic regression, three studies by Singer et al., Macchia et al., and Hsieh et al. reported mortality data as adjusted odds ratios [10, 11, 27]. Singer et al. reported a decrease in hospital mortality in patients with severe sepsis and septic shock (aOR = 0.69; 95% CI [0.62, 0.77]; Table 3). Subgroup analysis between cardioselective β -blockers and non-selective β -blockers showed that non-selective β -blockers were associated with lower hospital mortality, adjusted OR for non-selective β -blockers (aOR = 0.59; 95% CI [0.49, 0.71]) compared to cardioselective β -blockers (aOR = 0.73; 95% CI [0.65, 0.82]). Overall mortality rate for cardioselective β -blocker users was higher, cardioselective β -blocker users vs. non-selective β -blocker users (aOR = 1.23; 95% CI [1.11–1.36]). Hospital mortality was also

reduced across all age groups: between ages 65 and 74 (aOR = 0.64; 95% CI [0.52, 0.80]), between ages 75 and 84 (aOR = 0.69; 95% CI [0.58, 0.83]), and above 85 (aOR = 0.73; 95% CI [0.60, 0.90]).

Macchia et al. reported a significant decrease in 28-day mortality in patients with sepsis (aOR = 0.81; 95% CI [0.68–0.97]; $p = 0.025$; Table 3). Subgroup analysis investigating the effect of age, gender, organ dysfunction, and previous comorbidities did not alter the results. Adjustment for previous medication used including calcium channel blockers, amiodarone, angiotensin-converting-enzyme inhibitors, diuretics, or any nonsteroidal anti-inflammatory drugs also did not alter the results. The authors also conducted a propensity matching analysis, which led to similar results (OR = 0.72; 95% CI [0.57–0.91]; $p = 0.04$).

The study by Hsieh et al. showed that premorbid β -blocker exposure was not associated with a significant decrease in hospital mortality in patients with sepsis and septic shock (aOR = 0.89; 95% CI [0.76, 1.04]; $p = 0.1484$; Table 3). However, subgroup analysis of patients with septic shock showed that premorbid β -blocker exposure was significantly associated with decreased hospital mortality (aOR = 0.68; 95% CI [0.56, 0.82]; $p = 0.0001$). In patients without septic shock, premorbid β -blocker exposure was associated with

Table 2 Characteristics of included studies

First author	Year of publication	Type of study	Study period (month/year)	Country	Number of centres	Diagnosis (ED/ICU)	Setting (ED/ICU)	ICU type (medical/surgical)	Outcome	Premorbid beta blocker exposure	Inclusions	Exclusions	Select cohort	No. of patients with pre-morbid beta blocker use
Singer et al. [11]	2017	Retrospective matched cohort study	2009–2011	USA	Medicare Provider and Analysis Review data	Severe sepsis, septic shock	ICU	Mixed	Primary; mortality	Filled prescription within 30 days of admission, including date of admission. Data obtained from Medicare Part D claims data.	Patients admitted with an urgent/emergent hospital admission code, requiring intensive care upon admission and carrying a primary diagnosis of sepsis or systemic inflammatory response syndrome (SIRS) by ICD9 diagnosis codes, not through the heart block, 1 year of continuous Part A and Part B coverage, with Part D enrollment.	In hospital claims without ICU admission, Part C enrollment (coverage through healthcare maintenance organizations), beta blocker prescriptions extending into 30 days prior to admission but not through the admission date.	6839	2838
Macchia et al. [10]	2012	Retrospective matched cohort study	2003–2008	Italy	22	Sepsis	ICU	Mixed	Primary; mortality	3 or more filled prescriptions within 4 months of admission. Data obtained from local health authority drug claims database.	Sepsis with codes 038 [Septicemia], 030.0 [Septicemic], 790.7 [Bacteremia], 117.9 [Disseminated fungal infection], 112.5 [Disseminated candida infection], and 112.81 [Disseminated fungal endocarditis]. Admission direct to ICU or transferred to ICU from other hospital departments within 48 h of admission.	< 40 years old, transfer to ICU from other departments 48 h after admission.	9465	1061
Hsieh et al. [27]	2019	Retrospective matched observational study	1999–2013	Taiwan	National Health Insurance Research Database (NHIRD) of Taiwan data	Sepsis, septic shock	–	–	Primary; mortality	Patients were classified as using certain drugs if they took them for more than 1 week within a 3-month period prior to the index date.	First episode of severe sepsis or septic shock. ICD-9-CM coding was used.	Second episode of sepsis.	35,213	1040
Fuchs et al. [26]	2017	Secondary analysis of prospective	2010–2013	Germany	1	Sepsis, severe sepsis	ICU	Surgical	Primary; mortality, survival analysis	Pre-existing oral beta blocker	First episode of severe sepsis or septic shock.	< 18 years old, no infection, no chronic beta blocker	296	296

Table 2 Characteristics of included studies (Continued)

First author	Year of publication	Type of study	Study period (month/year)	Country	Number of centres	Diagnosis	Setting (ED/ICU)	ICU type (medical/surgical)	Outcome	Premorbid beta blocker exposure	Inclusions	Exclusions	Select cohort	No. of patients with pre-morbid beta blocker use
		observational single-centre trial				septic shock			Secondary: length of stay	Therapy was defined as a treatment started at least 7 days before sepsis onset.	Therapy no sepsis or septic shock; second episode of sepsis.			
Contenti et al. [21]	2015	Retrospective cohort study	2012–2014	France	1	Severe sepsis, septic shock	ED/ICU	–	Primary: initial blood lactate concentration. Secondary: mortality	'Premorbid' not defined. Data obtained from ED observation data or inpatient records	> 18 years old, severe sepsis, septic shock.	–	260	65
Sharma et al. [25]	2016	Retrospective study	2013–2014	ICU	Not specified	Septic shock	ICU	Medical	Peak lactate, cumulative norepinephrine dose and duration, mortality	'Premorbid' not defined. Data obtained from ICU medical records.	Medical ICU, septic shock, vasopressors required.	–	123	48
de Roquetaillade et al. [23]	2018	Retrospective study	2008–2016	France	Not specified	Septic shock	ICU	–	Heart rate, arterial lactate levels, arterial oxygen content, fluid requirements, norepinephrine requirements, duration of mechanical ventilation, mortality	'Premorbid' not defined.	Adult patients diagnosed with septic shock within 48 h.	–	938	230
Alsolamy et al. [22]	2016	Retrospective cohort study	1/1/2003–31/12/2013	Saudi Arabia	1	Severe sepsis, septic shock	ICU	–	Primary: mortality	Active prescription 3 months prior to admission.	> 14 years old, severe sepsis and septic shock, previous prescription of beta blockers active for 3 months prior to hospital admission.	–	4629	623
Al-Qadhi et al. [24]	2014	Retrospective study	2007–2009	USA	1	Severe sepsis, septic shock	ICU	Medical	Primary: mortality	3 or more months of beta blocker usage prior to admission. Data obtained from electronic records.	Severe sepsis and septic shock 3 or more months on beta blocker prior to ICU admission.	Patients with comfort care.	651	375

Table 3 Mortality data for included studies. Premorbid beta blocker exposure vs no premorbid beta blocker exposure

First author	Select cohort	No. of patients with no premorbid beta blocker use	No. of patients with premorbid beta blocker use	Mortality census day	Mortality	90-day mortality	28-day mortality	ICU mortality	Hospital mortality	Survival analysis	Outcome	Adjustment method	Adjusted variables
Singer et al. [11]	6839	4001	2838	Hospital mortality	-	-	-	-	aOR = 0.69 (CI 0.62–0.77)	-	Premorbid beta blocker usage is significantly associated with decreased mortality	Multivariate logistic regression	Age, class of beta blocker, congestive heart failure, cancer, surgical procedures
Macchia et al. [10]	9465	8404	1061	28-day mortality	-	-	aOR = 0.81 (CI 0.68–0.97), $p = 0.025$	-	-	-	Premorbid beta blocker usage is significantly associated with decreased mortality	Multivariate logistic regression	Age, sex, history of hypertension, dyslipidaemia, diabetes mellitus, myocardial infarction, congestive heart failure, atrial fibrillation, chronic obstructive pulmonary disease, depression, and malignancy
Hsieh et al. [27]	33,213	32,173	1040	Hospital mortality	-	-	-	-	aOR = 0.89 (CI 0.76–1.04), $p = 0.1484$	-	Premorbid beta blocker usage is not significantly associated with decreased mortality	Multivariate logistic regression	Age, sex, insurance premium, urbanization level, and comorbidities
Fuchs et al. ^a [26]	296	0	296	ICU, hospital, 28 days, 90 days	-	40.7% vs. 52.7%, $p = 0.046^a$	28.7% vs. 41.1%, $p = 0.04^a$	27.5% vs. 38%, $p = 0.06^a$	35.3% vs. 48.1%, $p = 0.03^a$	HR = 0.67 (CI 0.48, 0.95), $p = 0.03^a$	Continuation of beta-blockade is associated with decreased 28-day, 90-day, and hospital mortality.	Multivariate cox regression	Sex, known nosocomial pathogen, chronic diseases, body temperature (< 36.0°C), APACHE II score first 24 h, lactate first 24 h (> 3 mmol/L)
Contenti et al. [21]	260	195	65	28-day mortality	-	-	-	-	35% vs 49%, $p = 0.08$	-	Premorbid beta blocker usage is not significantly associated with decreased mortality	-	-

Table 3 Mortality data for included studies. Premorbid beta blocker exposure vs no premorbid beta blocker exposure (Continued)

First author	Select cohort	No. of patients with no premorbid beta blocker use	No. of patients with premorbid beta blocker use	Mortality census day	Mortality	90-day mortality	28-day mortality	ICU mortality	Hospital mortality	Survival analysis	Outcome	Adjustment method	Adjusted variables
Sharma et al. [25]	123	75	48	Hospital mortality	-	-	-	-	35.4% vs 32%, $p = 0.70$	-	Premorbid beta blocker usage is not significantly associated with decreased mortality	-	-
de Roquetaillade et al. [23]	938	708	230	ICU mortality	-	-	-	35.7% vs. 37%, $p = 0.75$	-	-	Premorbid beta blocker usage is not significantly associated with decreased mortality	-	-
Alsolamy et al. [22]	4629	4006	623	ICU mortality	-	-	-	RR = 0.94 (CI 0.82–1.08), $p = 0.39$	-	-	Premorbid beta blocker usage is not significantly associated with decreased mortality	-	-
Al-Qadi et al. [24]	651	276	375	Not specified	21.3% vs 27.2%, $p = 0.09$; aOR 0.62, $p = 0.023$	-	-	-	-	-	Premorbid beta blocker usage is not significantly associated with decreased mortality	-	Age, gender, and severity of illness using SOFA and APACHE II scores

^aContinued beta blocker usage during sepsis vs discontinued beta blocker usage during sepsis

significantly higher mortality (aOR = 1.16; 95% CI [1.11, 1.21]; $p < 0.0001$).

We compared the mortality data from the three studies that adjusted for potential confounders. Pooled analysis of the three studies showed an average odds ratio, aOR = 0.79; 95% CI (0.67, 0.92), $p = 0.004$; Fig. 2. However, there was substantial heterogeneity ($I^2 = 74%$) between the studies, indicating that a meta-analysis is premature and that further studies and subgroup analyses are needed to validate the results.

Our systematic search also included grey literature in the form of conference abstracts. Mortality data from three studies reported as conference abstracts showed a trend towards a decrease in mortality with pre-morbid β -blocker exposure. However, the results were not statistically significant: de Roquetaillade et al. (ICU mortality; 35.7% vs. 37%, $p = 0.75$), Alsolamy et al. (ICU mortality; RR = 0.94 (CI: 0.82–1.08), $p = 0.39$), and Al-Qadi et al. (21.3% vs 27.2%, $p = 0.09$) (Table 3). Of note, the study by Alsolamy et al. included patients ≥ 14 years old, while all other studies only included adults. Another retrospective study, reported as a conference abstract, involving 123 sepsis patients showed a non-significant increase in mortality with pre-morbid β -blocker exposure: Sharma et al. (hospital mortality; 35.4% vs 32%, $p = 0.70$; Table 3).

One interesting study by Fuchs et al. investigated the effect of continuing pre-morbid β -blocker use in patients with severe sepsis and septic shock. This study included 296 patients on chronic β -blockers, in which β -blockade was continued in 176 patients. Results showed that continuation of β -blockade during sepsis was associated with decreased 28-day (28.7% vs. 41.1%, $p = 0.04$), 90-day (40.7% vs. 52.7%, $p = 0.046$), and hospital mortality (35.3% vs. 48.1%, $p = 0.03$) (Table 3). Survival analysis also indicated that continuation of β -blockade during sepsis is significantly associated with decreased mortality (HR = 0.67; 95% CI [0.48, 0.95]; $p = 0.03$; Table 3).

Clinical parameters

Only four studies by Contenti et al. [21], de Roquetaillade et al. [23], Sharma et al. [25], and Fuchs et al. [26] provided clinical parameter data. However, reporting of parameters was inconsistent. There was no significant

difference in the requirements for vasopressor infusion across all four studies. Contenti et al. and de Roquetaillade et al. found that pre-morbid β -blocker exposure was associated with decreased heart rate; Sharma et al., did not report heart rate data. Continuation of β -blockade during sepsis was not associated with a decrease in heart rate in the first 24 h [26]. Pre-morbid β -blocker use was found to be associated with lower initial plasma lactate levels by Contenti et al., but not by de Roquetaillade et al. The continuation of β -blockade during sepsis was associated with lower plasma lactate levels in the first 24 h [26].

There were no significant differences in all other relevant parameters including mean arterial pressure, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE)-II or III score, and incidence of mechanical ventilation. The clinical parameter data are presented in Table 4.

Discussion

This is the first systematic review examining the role of pre-morbid β -blocker exposure on mortality outcomes in patients with sepsis. While there was not enough data to conduct a meta-analysis, pooled adjusted odds ratio from three studies indicated a potential decrease in mortality associated with pre-morbid β -blocker use, albeit with substantial heterogeneity. Our results provide preliminary evidence of a potential association between pre-morbid β -blocker use and mortality in sepsis and add to the emerging evidence suggesting harmful effects of adrenergic stress on mortality in sepsis. We discuss the effects of pre-morbid β -blocker exposure on the adrenergic response in early sepsis.

Cardiac dysfunction in sepsis is common and has both systolic and diastolic components [5]. However, only diastolic dysfunction seems to be associated with mortality [28, 29]. While being on pre-morbid β -blockers may reduce systolic function, the reduction of adrenergic response in sepsis (decreasing heart rate, prolongation of diastolic time, and improved coronary perfusion) can lead to mitigation of diastolic dysfunction [28, 29]. Further, the risks of myocardial ischemia may be decreased due to reduced myocardial oxygen consumption [14].

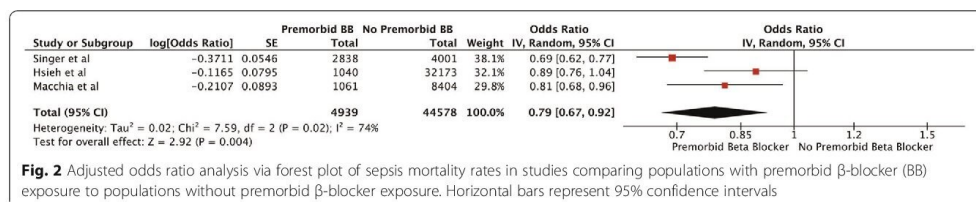


Fig. 2 Adjusted odds ratio analysis via forest plot of sepsis mortality rates in studies comparing populations with pre-morbid β -blocker (BB) exposure to populations without pre-morbid β -blocker exposure. Horizontal bars represent 95% confidence intervals

Table 4 Reported clinical parameters

First author	Heart rate	Initial blood lactate levels	Peak blood lactate levels	Creatinine levels	Arterial pH	Mean arterial pressure	SOFA score	APACHE II score	APACHE Ill score	Mechanical ventilation	Vasopressor infusion
Contenti et al. ^a [21]	100 ± 25 vs 109 ± 25 bpm; <i>p</i> = 0.02	3.9 ± 2.3 mmol/L vs 5.6 ± 3.6 mmol/L; <i>p</i> = 0.0006	–	–	–	72 mmHg ± 22 vs 70 mmHg ± 9 ± 21; <i>p</i> = 0.48	5.0 ± 2.8 vs 5.3 ± 2.8; <i>p</i> = 0.44	21.0 ± 6.0 vs 21.7 ± 6.9; <i>p</i> = 0.41	–	15% vs 19%; <i>p</i> = 0.58	31% vs 32%; <i>p</i> = 0.94
Sharma et al. ^b [25]	–	–	3.2 vs 3.6 mmol/L; <i>p</i> = 0.54	–	–	–	–	–	94 vs 84; <i>p</i> = 0.14	–	Cumulative dose 11.4 vs 12.6 mg; <i>p</i> = 0.43 Duration of infusion 1563 vs 1730 min; <i>p</i> = 0.37
de Roquesallade et al. ^a [23]	81 (IQR 82–111) vs. 107 (IQR 89–122) bpm; <i>p</i> < 0.001	1.75 (IQR 0.9–3.4) vs. 1.8 (IQR 0.8–4) mmol/L; <i>p</i> = 0.97	–	165.5 (IQR 108–245) vs 135.5 (IQR 82–108); <i>p</i> < 0.000	7.35 (IQR 7.25–7.42) vs 7.34 (IQR 7.23–7.42); <i>p</i> = 0.354	–	9 (IQR 6–12) vs 9 (IQR 6–13); <i>p</i> = 0.242	–	–	81.7% vs 84.9%; <i>p</i> = 0.112 Days on ventilation 4 (IQR 2–9) vs 5.5 (IQR 2–11); <i>p</i> = 0.055	232 mg (IQR 5.1–57.0) vs 224 mg (IQR 5.2–60.5); <i>p</i> = 0.95
Fuchs et al. ^b [26]	111 (IQR 97.0–132.8) vs 118 (IQR 97.0–135.5); <i>p</i> < 0.01	2.3 (IQR 1.5–3.8) vs 3.5 (IQR 2.0–6.5); <i>p</i> < 0.01	–	–	–	–	–	20.0 (IQR 15.0–24.5) vs 21.0 (IQR 16.2–26.0); <i>p</i> = 0.25	–	–	Norepinephrine 91% vs 92.2%; <i>p</i> = 0.83

^aPremorbid beta blocker exposure vs no premorbid beta blocker exposure

^bContinued beta blocker usage during sepsis vs discontinued beta blocker usage during sepsis

Patients with septic shock are often treated with large doses of exogenous catecholamines for haemodynamic stabilization. The most recent Surviving Sepsis Campaign guidelines recommend using noradrenaline as the first-line agent for vasopressor therapy, with adrenaline or low-dose vasopressin as second-line agents [4]. Increased dosage and duration of noradrenaline administration has been associated with higher incidence of new onset atrial fibrillation [3]. Excessive catecholamine levels may also play an important role in sepsis-related cardiac dysfunction by causing cardiomyopathy and cardiomyocyte necrosis [5, 7]. β -adrenergic blockade could reduce the amount of exogenous catecholamines used by restoring sepsis-induced downregulation of β -adrenergic receptors [12, 30]. Four of the included studies in this systematic review, however, found that pre-morbid β -blocker exposure was not associated with a significant difference in vasopressor requirements during sepsis. Similarly, Fuchs et al. found that continuing chronic beta blockers during acute phase of sepsis is not associated with increased use of catecholamines.

Interestingly, Singer et al. reported that patients with pre-morbid exposure to non-selective β -blockers had lower mortality rates compared to patients with pre-morbid cardioselective β -blocker exposure [11]. This suggests that β -blocker modulation of non-cardiac adrenergic responses to sepsis may also have an important role. Furthermore, β -blockers may potentially positively modulate the disturbed autonomic (sympathetic-parasympathetic) balance in sepsis [31].

Adrenergic response to sepsis induces a hypermetabolic state characterized by increased energy expenditure, hyperglycaemia, lipolysis and proteolysis, suppressed ketogenesis, and negative nitrogen balance resulting in eventual loss of lean body mass [32]. β 2-adrenergic blockade appears to have the potential to reverse hyperglycaemia and reduce proteolysis [7]. For example, the use of propranolol in children with severe burns appears to attenuate hypermetabolism and reverse muscle catabolism [33].

The immune system is also modulated by the adrenergic responses to sepsis [34]. The β -adrenergic system regulates apoptosis, mitochondrial function, and inflammatory cytokine production. β -blockers influence the pattern of cytokine synthesis with β 1 blockers downregulating a proinflammatory response, whereas β 2-antagonization seems to have an opposite effect, at least in chronic heart failure [35].

In sepsis, β 2-adrenergic stimulation selectively inhibits CD4⁺ lymphocyte Th1 function and favours the Th2 responses that inhibit macrophage activation, T cell proliferation, and proinflammatory cytokine production [7]. CD8⁺ lymphocyte function may also be suppressed by β 2-adrenergic stimulation [36]. The derangement in

lymphocytic function induced by catecholamines is thus reminiscent of sepsis-induced immune suppression and could even be considered as one of the mechanisms. However, to date, the evidence for any beneficial use of β -adrenergic blockade on immune function in sepsis has been conflicting [7].

Sepsis results in a pro-thrombotic state with increases in plasma tissue factor and von Willebrand factor levels [37]. Platelets also express adrenergic receptors on their surface [38]. However, there are conflicting effects of β 1 and β 2 pathways on platelet function [7]. The use of β -adrenergic blockade led to decreased endothelial cell damage in a murine model of shock coagulopathy [39]. This suggests that pre-morbid β -blocker therapy might mitigate shock-induced endotheliopathy (SHINE), attenuating sepsis-associated coagulopathy [40].

Nonetheless, multiple questions on the role of β -adrenergic blockade in sepsis remain unanswered. On top of safety and efficacy concerns, the duration and dosage at which β -blockade should be performed remain to be elucidated. Furthermore, the timing of therapeutic β -adrenergic blockade initiation is also controversial. The results of our systematic review suggest that we should not discount β -blockers during sepsis. Instead, we may consider continuing chronic β -blockers and perhaps introduce β -blocking drugs early in the sepsis management, especially the non-cardioselective ones.

Strengths and limitations

This study analysed data from nine observational studies, four of which were reported as conference abstracts. There was not enough data to conduct a meta-analysis. By nature of observational studies, systematic confounding and risk of bias cannot be ruled out. The risk of bias can be reduced by adjusted analysis. Analysis of pooled adjusted odds ratio revealed a significant decrease in sepsis mortality with pre-morbid β -blocker exposure, but adjusted data were available only from three studies. Despite the three studies providing data on the majority of patients included in this review, substantial heterogeneity is present and residual confounding is likely. Potential sources of confounding include the variable definitions of pre-morbid β -blocker exposure used by the included studies, the appropriate prescription of β -blockers to all included patients, and patient compliance to treatment.

The conclusions that can be drawn from this study are also hampered by the lack of clinical parameter data, limiting our ability to decipher the likely mechanism/s by which pre-morbid β -blocker exposure may lower sepsis mortality.

Conclusion

This systematic review suggests that β -blocker exposure prior to an episode of sepsis could have a role in reducing sepsis mortality. More evidence, however, is needed

to elucidate whether pre-morbid β -blocker treatment is able to mitigate, and by what mechanism, the potentially detrimental effects of endogenous or exogenous catecholamines in early sepsis. Further appropriately powered and ideally prospective observational studies on pre-morbid β -blocker exposure will be necessary to generate the required evidence.

Additional files

- Additional file 1: Table S1** MOOSE Checklist. (DOCX 16 kb)
Additional file 2: Table S2 List of studies excluded from systematic review. (DOCX 14 kb)
Additional file 3: Table S3 Reasoning for Bias Assessment for Mortality Outcome using ROBINS-I Tool (DOCX 18 kb)
Additional file 4: Figure S1 Detailed search strategy. (DOCX 13 kb)
Additional file 5: Figure S2 Risk of bias assessment for mortality in individual studies using ROBINS-I assessment tool. (TIF 1123 kb)

Abbreviations

aOR: Adjusted odds ratio; APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CI: Confidence interval; ED: Emergency department; HR: Hazard ratio; ICU: Intensive care unit; MOOSE: Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology; PICO: Patient, Population, or Problem, Intervention, Comparison, Outcome, Study Design or Setting; PROSPERO: International prospective register of systematic reviews; ROBINS-I: Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions; RR: Relative risk; SHINE: Shock-induced endotheliopathy; SOFA score: Sequential Organ Failure Assessment

Acknowledgements

Not applicable.

Authors' contributions

KQ and MN designed the study. KQ, MH, and MN conducted the literature search and data analysis. KQ drafted the manuscript. MH, BT, AM, and MN revised the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

Nepean Institute of Critical Care Education and Research (NICCER). Dr. Nalos and Dr. Harazim were supported by the Charles University Research Fund (project number Q39) and by project number CZ.02.1.01/0.0/0/16_019/0000787 'Fighting Infectious Diseases,' awarded by the Ministry of Youth and Education Services of the Czech Republic.

Availability of data and materials

Not applicable.

Ethics approval and consent to participate

Ethics approval for systematic review is not required.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Nepean Clinical School, Sydney Medical School, University of Sydney, Penrith, Australia. ²Department of Intensive Care Medicine, Nepean Hospital, Penrith, Australia. ³Centre for Immunology and Allergy Research, Westmead Millennium Institute, Westmead, Australia. ⁴Medical Intensive Care Unit, Teaching Hospital and Biomedical Centre, Charles University, Alej Svobody 80, 323 00 Pilsen, Czech Republic.

Received: 29 April 2019 Accepted: 7 August 2019

Published online: 04 September 2019

References

- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801 [cited 2018 Jun 14]. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.0287>.
- Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ* [Internet]. 2016;11585 [cited 2019 Mar 24]. Available from: <http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.11585>.
- Lesur O, Delile E, Asfar P, Radermacher P. Hemodynamic support in the early phase of septic shock: a review of challenges and unanswered questions. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1) [cited 2019 Mar 24]. Available from: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-018-0449-8>.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304–77 [cited 2019 Mar 25]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-017-4683-6>.
- Suzuki T, Suzuki Y, Okuda J, Kurazumi T, Suhara T, Ueda T, et al. Sepsis-induced cardiac dysfunction and β -adrenergic blockade therapy for sepsis. *J Intensive Care*. 2017;5(1) [cited 2019 Mar 24]. Available from: <http://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40560-017-0215-2>.
- Singer M. Catecholamine treatment for shock—equally good or bad? *Lancet*. 2007;370(9588):636–7 [cited 2019 Mar 25]. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673607613178>.
- de Montmollin E, Aboab J, Mansart A, Annane D. Bench-to-bedside review: β -adrenergic modulation in sepsis. *Crit Care*. 2009;13(5):230 [cited 2019 Mar 25]. Available from: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc8026>.
- Morelli A, Ertmer C, Westphal M, Rehberg S, Kampmeier T, Ligges S, 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):1683 [cited 2018 Jun 21]. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2013.278477>.
- Morelli A, Donati A, Ertmer C, Rehberg S, Kampmeier T, Orecchioni 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):2162–8 [cited 2019 Mar 24]. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-201309000-00011>.
- Macchia A, Romero M, Comignani PD, Mariani J, D'Etorre A, Prini N, et al. 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):2768–72 [cited 2019 Mar 17]. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-201210000-00004>.
- Singer KE, Collins CE, Flahive JM, Wyman AS, Ayturk MD, Santry HP. Outpatient beta-blockers and survival from sepsis: results from a national cohort of Medicare beneficiaries. *Am J Surg*. 2017;214(4):577–82 [cited 2019 Mar 17]. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002961017302891>.
- van Loon LM, van der Hoeven JG, Lemson J. Hemodynamic response to β -blockers in severe sepsis and septic shock: a review of current literature. *J Crit Care*. 2019;50:138–43 [cited 2019 Mar 24]. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883944118310566>.
- Chacko C, Gopal S. Systematic review of use of β -blockers in sepsis. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2015;31(4):460 [cited 2019 Mar 24]. Available from: <http://www.joaacp.org/text.asp?2015/31/4/460/169063>.
- Sanfilippo F, Santonocito C, Morelli A, Foex P. Beta-blocker use in severe sepsis and septic shock: a systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2015; 31(10):1817–25 [cited 2019 Mar 24]. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/03007995.2015.1062357>.
- McLean AS, Taccone FS, Vieillard-Baron A. Beta-blockers in septic shock to optimize hemodynamics? No. *Intensive Care Med*. 2016;42(10):1610–2 [cited 2019 Mar 28]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-016-4407-3>.
- Stroup DF. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. *JAMA*. 2000;283(15):2008 [cited 2018 Jul 30]. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.283.15.2008>.

17. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000100 [cited 2018 Aug 11]. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1000100>.
18. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;4919 [cited 2018 Jul 30]. Available from: <http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.i4919>.
19. Park S, Beretvas SN. Using total sample size weights in meta-analysis of log-odds ratios. *J Exp Educ.* 2018;1–15. [cited 2019 Mar 25]. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00220973.2018.1451295>.
20. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* 2002;21(11):1539–58 [cited 2018 Jul 2]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/sim.1186>.
21. Contenti J, Occeili C, Corraze H, Lemoë F, Levraut J. Long-term β -blocker therapy decreases blood lactate concentration in severely septic patients*. *Crit Care Med.* 2015;43(12):2616–22 [cited 2019 Mar 17]. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-201512000-00012>.
22. Alsolamy S, Ghamdi G, Alswaidan L, Alharbi S, Alenezi F, López-Rodríguez M, et al. 36th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine: Brussels, Belgium. 15–18 March 2016. *Crit Care.* 2016;20(S2) [cited 2019 Mar 17]. Available from: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1208-6>.
23. de Roquetaillade C, Liliç J, Jamme M, Charpentier J, Cariou A, Chiche J-D, et al. Proceedings of Réanimation 2018, the French Intensive Care Society International Congress. *Ann Intensive Care.* 2018;8(S1) [cited 2019 Mar 17]. Available from: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-017-0345-7>.
24. Al-Qadi MQ, O'Horo JC, Thakur L, Kaur S, Berrios RAS, Caples SM, et al. Long-term use of beta blockers is protective in severe sepsis and septic shock. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* San Diego: Conference: American Thoracic Society International Conference, ATS 2014; 2014. p. 189.
25. Sharma A, Vashisht R, Bauer S, Hanane T. Effect of preadmission beta-blocker use on outcomes of patients admitted with septic shock. *United States: Critical Care Medicine;* 2016. p. 413.
26. Fuchs C, Wauschkuhn S, Scheer C, Vollmer M, Meissner K, Kuhn S-O, et al. Continuing chronic beta-blockade in the acute phase of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality rates up to 90 days. *Br J Anaesth.* 2017;119(4):616–25 [cited 2018 Jun 21]. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000709121753799X>.
27. Hsieh M-S, How C-K, Hsieh VC-R, Chen P-C. Preadmission antihypertensive drug use and sepsis outcome: impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin receptor blockers (ARBs). *Shock.* 2019;1 [cited 2019 Jun 22]. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00024382-900000000-97629>.
28. Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, Landesberg G, Benedetto U, Foex P, et al. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2015;41(6):1004–13 [cited 2019 Mar 25]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-015-3748-7>.
29. Sanfilippo F, Corredor C, Arcadipane A, Landesberg G, Vieillard-Baron A, Cecconi M, et al. Tissue Doppler assessment of diastolic function and relationship with mortality in critically ill septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2017;119(4):583–94 [cited 2019 Jun 15]. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007091217537964>.
30. Kimmoun A, Louis H, Al Kattani N, Delemazure J, Dessales N, Wei C, et al. β 1-adrenergic inhibition improves cardiac and vascular function in experimental septic shock*. *Crit Care Med.* 2015;43(9):e332–40 [cited 2019 Mar 26]. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-201509000-00044>.
31. Kohoutova M, Horak J, Jarkovska D, Martinkova V, Tegl V, Nalos L, et al. Vagus nerve stimulation attenuates multiple organ dysfunction in resuscitated porcine progressive sepsis. *Crit Care Med.* 2019;1 [cited 2019 Apr 19]. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-900000000-95985>.
32. Chioloro R, Revelly JP, Tappy L. Energy metabolism in sepsis and injury. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 1997;13(9 Suppl):455–515.
33. Herndon DN, Hart DW, Wolf SE, Chinkes DL, Wolfe RR. Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns. *N Engl J Med.* 2001;345(17):1223–9 [cited 2019 Mar 26]. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa010342>.
34. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve—an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev.* 2000;52(4):595–638.
35. Shaw SM, Coppinger T, Waywell C, Dunne L, Archer LD, Critchley WR, et al. The effect of beta-blockers on the adaptive immune system in chronic heart failure. *Cardiovasc Ther.* 2009;27(3):181–6 [cited 2019 Apr 19]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1755-5922.2009.0089x>.
36. Estrada LD, Ağaç D, Farrar JD. Sympathetic neural signaling via the β 2-adrenergic receptor suppresses T-cell receptor-mediated human and mouse CD8⁺ T-cell effector function. *Eur J Immunol.* 2016;46(8):1948–58 [cited 2019 Apr 4]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/eji.201646395>.
37. Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, van der Poll T. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukoc Biol.* 2008;83(3):536–45 [cited 2019 Mar 26]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1189/jlb.0607373>.
38. Hjemdahl P, Larsson PT, Wallén NH. Effects of stress and beta-blockade on platelet function. *Circulation.* 1991;84(6 Suppl):W44–61.
39. Xu L, Yu W-K, Lin Z-L, Tan S-J, Bai X-W, Ding K, et al. Chemical sympathectomy attenuates inflammation, glycoalkaloid shedding and coagulation disorders in rats with acute traumatic coagulopathy. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015;26(2):152–60 [cited 2019 Apr 28]. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00001721-201503000-00006>.
40. Johansson P, Stensballe J, Ostrowski S. Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness - a unifying pathophysiologic mechanism. *Crit Care.* 2017;21(1):25 [cited 2019 Apr 28]. Available from: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-017-1605-5>.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



Association Between Premorbid Beta-Blocker Exposure and Sepsis Outcomes—The Beta-Blockers in European and Australian/American Septic Patients (BEAST) Study

OBJECTIVES: To examine the effect of premorbid β -blocker exposure on mortality and organ dysfunction in sepsis.

DESIGN: Retrospective observational study.

SETTING: ICUs in Australia, the Czech Republic, and the United States.

PATIENTS: Total of 4,086 critical care patients above 18 years old with sepsis between January 2014 and December 2018.

INTERVENTION: Premorbid beta-blocker exposure.

MEASUREMENTS AND MAIN RESULTS: One thousand five hundred fifty-six patients (38%) with premorbid β -blocker exposure were identified. Overall ICU mortality rate was 15.1%. In adjusted models, premorbid β -blocker exposure was associated with decreased ICU (adjusted odds ratio, 0.80; 95% CI, 0.66–0.97; $p = 0.025$) and hospital (adjusted odds ratio, 0.83; 95% CI, 0.71–0.99; $p = 0.033$) mortality. The risk reduction in ICU mortality of 16% was significant (hazard ratio, 0.84, 95% CI, 0.71–0.99; $p = 0.037$). In particular, exposure to noncardioselective β -blocker before septic episode was associated with decreased mortality. Sequential Organ Failure Assessment score analysis showed that premorbid β -blocker exposure had potential benefits in reducing respiratory and neurologic dysfunction.

CONCLUSIONS: This study suggests that β -blocker exposure prior to sepsis, especially to noncardioselective β blockers, may be associated with better outcome. The findings suggest prospective evaluation of β -blocker use in the management of sepsis.

KEY WORDS: beta-blockers; mortality; organ dysfunction; sepsis; Sequential Organ Failure Assessment score

Kaiquan Tan, MD¹
Martin Harazim, MD²
Andrew Simpson, MB BS³
Yi Chern Tan, BSc⁴
Gunawan Gunawan, MD⁵
Kristy P. Robledo, PhD⁶
Christina Whitehead, RN³
Benjamin Tang, MB BS, PhD^{1,7}
Anthony Mclean, MD, PhD^{1,2}
Marek Nalos, MD, PhD^{1–3}

Sepsis, a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection remains a major public health issue (1). Several advancements in diagnostics, antimicrobial treatment, and supportive care have led to declining mortality, but therapies preventing organ dysfunctions are limited (2–4).

Catecholamines, in particular, norepinephrine, remain the mainstay of therapy for circulatory dysfunction despite concerns regarding several negative effects associated with their use, including association with hyperglycemia, hyperlactatemia, and immunosuppressive dysfunction (5). Excessive vasopressor use has also been associated with increased sepsis mortality due to beta-adrenergic

Copyright © 2021 by the Society of Critical Care Medicine and Wolters Kluwer Health, Inc. All Rights Reserved.

DOI: 10.1097/CCM.0000000000005034

Critical Care Medicine

www.comjournal.org

1493

Copyright © 2021 by the Society of Critical Care Medicine and Wolters Kluwer Health, Inc. All Rights Reserved.

receptor mediated cardiotoxicity (6–8). Recently, the concept of “de catecholaminization” via beta-blockade has emerged, proposing to limit the endogenous adrenergic response and the administration of exogenous catecholamines to improve sepsis outcomes (9–11). In a study by Morelli et al (12, 13), the administration of esmolol during sepsis resulted in a reduction in 28-day mortality in a single-center randomized control trial, providing support for such concept.

Dysglycemia during sepsis has also been linked to poor outcomes in sepsis, with both stress hyperglycemia and hypoglycemic episodes associated with increased mortality (14). Theoretically, beta-blockers can contribute not only to hypoglycemia by inhibiting hepatic gluconeogenesis and glycogenolysis but also to hyperglycemia by inhibiting pancreatic release of insulin (15, 16). Preclinical studies have shown that beta-blockade improves glycemic control in sepsis (17). Data on how beta-blockers affect glycemic control during sepsis in humans, however, remain scarce.

Support for beta-blocker therapy during sepsis has been presented in multiple systematic reviews (18–20), but some arguments against remain (21). In a systematic review by our research group, we showed that pre-morbid beta-blocker exposure was associated with decreased mortality (22). This retrospective cohort study (the Beta-blockers in European and Australian/American Septic paTients study) was undertaken to further examine the effect of pre-morbid beta-blocker exposure on sepsis outcomes, with renewed focus on beta-blocker subclasses, organ dysfunction, and glycemic control.

MATERIALS AND METHODS

This retrospective cohort study follows the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology Statement guidelines (23) (Table S1, <http://links.lww.com/CCM/G372>). The study was registered by the ethics committee at Nepean Hospital (LNR18/NEPEAN/90). Informed consent was not required for retrospective analysis of clinical data.

Study Population

This multicenter study included patients from Nepean Hospital (Kingswood, NSW, Australia), the medical ICU at University Hospital Plzen (Pilsen, Czech Republic), and publicly available data from the eICU Collaborative

Research Database (24). The eICU database details 139,367 unique admissions across 335 ICUs in 208 hospitals throughout the United States (24). Adult patients admitted to ICU for sepsis between January 2014 and December 2018 were included in this study. Only the first episode of sepsis was included to account for increased mortality associated with recurrent sepsis (25, 26). For the Nepean and Pilsen cohorts, patients with sepsis were selected according to the Sepsis-3 consensus definition (1). For the eICU cohort, patients were selected according to their *International Classification of Diseases*, 9th Edition (ICD-9) diagnosis codes (038.9, 995.91, and 995.92 for sepsis or 785.52 for septic shock). Premorbid drug exposure data were collected from patients' electronic medical records. We excluded patients who had been prescribed more than one beta-blocker concurrently for nonstandard therapy.

Outcomes

The primary outcome for this study was mortality, measured at two timepoints: ICU mortality and hospital mortality. Secondary outcomes included the frequency of hypoglycemia (< 40 mg/dL) or hyperglycemia (> 198 mg/dL) episodes, peak lactate levels during the first 24 hours, organ dysfunction (Sequential Organ Failure Assessment [SOFA] score) measured at day 1 and day 3, the frequency of shock, overall mechanical ventilation, renal replacement therapy rates over the course of the sepsis episode, and ICU length of stay (14).

Statistical Analysis

Raw Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV (Nepean and eICU cohorts) and APACHE II (Pilsen cohort) scores were converted to z scores for each cohort separately. This allowed for direct comparison and to account for variations between study cohorts. Multivariate logistic regression was performed to analyze the association between pre-morbid beta-blocker exposure and mortality. Confounders included as covariates in the model included age, gender, APACHE z score, ICU type (mixed vs nonmixed), and admission weight. The covariates were selected based on relevance to the research question and scientific plausibility (27–30). Using the same methods, analysis was performed on cardioselective beta-blockers, non-cardioselective beta-blockers, and selected individual

beta-blockers. Cardioselective beta-blockers in this study include acebutolol, atenolol, bisoprolol, betaxolol, metoprolol, and nebivolol. Noncardioselective beta-blockers in this study include carvedilol, labetalol, nadolol, propranolol, and sotalol.

Model validation was performed by calculation of C-index (area under the receiver operator curve), Hosmer-Lemeshow goodness of fit test, Akaike information criterion (AIC), and Nagelkerke pseudo- R^2 . Calibration plots were obtained using the *givitiR* package for R (31).

Further sensitivity analysis was performed via propensity score matching. Using the *MatchIt* package (v3.0.2) (cran.r-project.org) a 1:1 match using the aforementioned covariates was generated via the nearest neighbor matching algorithm, without replacement, and a calliper size of 0.25 of the SD of the propensity score (32). Balance in the covariates after matching was analyzed by standardized mean difference (SMD; imbalance = SMD > 0.10), jitter plot, and love plot analysis (33). Survival analyses were also conducted via Cox hazard regression modeling and Kaplan-Meier analysis. Statistical analyses were performed using R v3.6.1 (The R Foundation, <http://R-project.org>) and SPSS v26 (IBM, New York, NY).

RESULTS

Baseline Characteristics

From all three cohorts, we identified a total of 12,975 patients with sepsis, out of which 4,086 patients were included in the study. These included 391 patients from the Nepean cohort, 745 patients from the Pilsen cohort, and 2,950 patients from the eICU cohort. Eight-thousand eight-hundred seventy-seven patients with sepsis from the eICU cohort were excluded due to lack of premorbid medication data. A further 12 patients (11 from eICU and 1 from Pilsen) were excluded from the study due to concurrent prescription of two or more beta-blockers.

Septic shock was diagnosed in 502 patients (12.2%). Altogether, 1,556 patients (38%) with premorbid beta-blockers exposure were identified. Out of these, 1,153 (74%) were exposed to cardioselective beta-blockers, with metoprolol being the most common and 403 (26%) to noncardioselective beta-blockers, with carvedilol the most common. Demographic and clinical characteristics of the study population are appended in Table 1. Patient comorbidity data are presented in Table S2 (<http://links.lww.com/CCM/G372>).

Primary Outcome: Mortality

Unadjusted analysis showed that premorbid beta-blocker exposure was not associated with a significant decrease in ICU (odds ratio [OR], 0.88; 95% CI, 0.73–1.05; $p = 0.145$) and hospital (OR, 0.94; 95% CI, 0.80–1.09; $p = 0.42$) mortality. After adjusting for confounders, multivariable logistic regression analysis suggested that premorbid beta-blocker exposure was associated with decreased ICU (adjusted OR [aOR], 0.80; 95% CI, 0.66–0.97; $p = 0.025$) and hospital (aOR, 0.84; 95% CI, 0.71–0.99; $p = 0.033$) mortality (Table 2).

Sensitivity Analysis

Subgroup analysis was performed comparing cardioselective beta-blockers and noncardioselective beta-blockers. Multivariable regression analysis showed that cardioselective beta-blocker exposure was not associated with decreased ICU (aOR, 0.88; 95% CI, 0.72–1.08; $p = 0.23$) and hospital (aOR, 0.89; 95% CI, 0.75–1.07; $p = 0.22$) mortality. Noncardioselective BB exposure was associated with decreased ICU (aOR, 0.59; 95% CI, 0.41–0.85; $p = 0.005$) and hospital (aOR, 0.68; 95% CI, 0.51–0.92; $p = 0.013$) mortality (Table 2). In particular, premorbid exposure to carvedilol was associated with decreased ICU (aOR, 0.46; 95% CI, 0.29–0.73; $p = 0.001$) and hospital (aOR, 0.64; 95% CI, 0.46–0.91; $p = 0.013$) mortality (Table 2). Full results for all covariates are available (Tables S3–S14, <http://links.lww.com/CCM/G372>). The model fit for all multivariate regression models was good as examined via C-index, Hosmer-Lemeshow test, AIC, and Nagelkerke pseudo- R^2 (Table S15, <http://links.lww.com/CCM/G372>). Examination of the calibration plots showed acceptable model fitting across all fitted models except an underestimation of ICU mortality with premorbid exposure to cardioselective beta-blockers (Fig. S1, <http://links.lww.com/CCM/G372>).

Further subgroup analysis was conducted for each of the three patient cohorts separately and for each sepsis definition (ICD-9 and Sepsis-3). We did not observe significant reductions in mortality with premorbid beta-blocker exposure in either of the individual cohorts or cohorts based on sepsis definition (Tables S16–S23, <http://links.lww.com/CCM/G372>). Patients with and without septic shock were also analyzed as separate subgroups. In patients without septic shock, premorbid exposure to beta-blockers was

TABLE 1.**Baseline Characteristics and Clinical Outcomes of the Beta-Blockers in European and Australian/American Septic patients Cohort**

Variables	Total (n = 4,086)	Premorbid Beta-Blocker Exposure (n = 1,556; 38.1%)	No Premorbid Beta-Blocker Exposure (n = 2,530; 61.9%)	p
Age, yr, mean (sd)	66.4 (15.7)	70.3 (13.5)	63.9 (16.4)	< 0.001
Gender, male, n (%)	2,222 (55.4)	854 (54.9)	1,368 (54.1)	0.61
Admission weight (kg), mean (sd)	82.7 (29.9)	84.1 (26.8)	81.8 (31.6)	0.01
Septic shock, n (%)	501 (12.3)	152 (9.8)	349 (13.8)	< 0.001
ICU type (mixed) n (%)	2,361 (57.8)	877 (56.4)	1,484 (58.7)	0.15
Acute Physiology and Chronic Health Evaluation z score, median (interquartile range) ^a	-0.13 (-0.69 to 0.56)	-0.06 (-0.68 to 0.56)	-0.17 (-0.79 to 0.56)	0.001
Beta-blockers, n (%)				
Cardioselective ^b	1,153 (74.1)	1,153 (74.1)	–	–
Noncardioselective ^c	403 (25.9)	403 (25.9)	–	–
Atenolol	151 (9.7)	151 (9.7)	–	–
Acebutolol	2 (0.1)	2 (0.1)	–	–
Bisoprolol	82 (5.3)	82 (5.3)	–	–
Betaxalol	20 (1.3)	20 (1.3)	–	–
Carvedilol	309 (19.9)	309 (19.9)	–	–
Labetalol	20 (1.3)	20 (1.3)	–	–
Metoprolol	866 (55.7)	866 (55.7)	–	–
Nadolol	16 (1.0)	16 (1.0)	–	–
Nebivolol	21 (1.3)	21 (1.3)	–	–
Propranolol	35 (2.2)	35 (2.2)	–	–
Sotalol	34 (2.2)	34 (2.2)	–	–

^aAcute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) z scores derived from APACHE IV scores for Nepean and eICU Collaborative Research Database cohorts and APACHE II scores for Pilsen cohort.

^bCardioselective beta-blockers include acebutolol, atenolol, bisoprolol, betaxalol, metoprolol, and nebivolol.

^cNoncardioselective beta-blockers include carvedilol, labetalol, nadolol, propranolol, and sotalol.

Dashes indicate no significance.

associated with a decrease in hospital mortality (aOR, 0.82; 95% CI, 0.68–0.98; $p = 0.03$) but not ICU mortality (aOR, 0.82; 95% CI, 0.67–1.02; $p = 0.07$) (Tables S24 and 25, <http://links.lww.com/CCM/G372>). In patients with septic shock, we observed a trend toward

reduction in mortality, but the results did not achieve significance (Tables S26 and 27, <http://links.lww.com/CCM/G372>).

Further sensitivity analysis was performed via propensity score matching. One-thousand five-hundred

TABLE 2.
Mortality Outcomes Comparing Premorbid Exposure With No Premorbid Exposure to Beta-Blockers

Variables	ICU Mortality		Hospital Mortality	
	aOR (95% CI)	<i>p</i>	aOR (95% CI)	<i>p</i>
Beta-blocker	0.8 (0.66–0.97)	0.03	0.84 (0.71–0.99)	0.03
Cardioselective beta-blocker	0.88 (0.72–1.08)	0.23	0.89 (0.75–1.07)	0.22
Noncardioselective beta-blocker	0.59 (0.41–0.85)	0.005	0.68 (0.51–0.92)	0.01
Atenolol	0.84 (0.51–1.38)	0.49	0.96 (0.63–1.45)	0.84
Carvedilol	0.46 (0.29–0.73)	0.001	0.64 (0.46–0.91)	0.01
Metoprolol	0.81 (0.64–1.02)	0.08	0.83 (0.68–1.02)	0.08

aOR = adjusted odds ratio.

Covariates adjusted for include age, gender, admission weight, ICU type (mixed vs nonmixed), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation z score.

fifty-five unique pairs were created after matching. Baseline characteristics of the matched cohort were not significantly different (Table S28, <http://links.lww.com/CCM/G372>). Love plot and jitter plot analysis were performed for balance diagnostics (Fig. S2, <http://links.lww.com/CCM/G372>). Results for pre-morbid beta-blocker exposure and mortality outcomes were similar to the whole cohort; ICU mortality (aOR, 0.78; 95% CI, 0.64–0.96; *p* = 0.02) and hospital mortality (aOR, 0.83; 95% CI, 0.70–0.99; *p* = 0.036).

Survival Analysis

We performed survival analysis using the Kaplan-Meier method. In the unmatched cohort, there were no significant differences in ICU discharge mortality (beta-blocker exposure vs no beta-blocker exposure: 14.0% vs 15.7%; *p* = 0.191) (Fig. 1A). After propensity score matching, ICU discharge mortality was significantly decreased with pre-morbid beta-blocker exposure (14.0% vs 17.1%; log-rank *p* = 0.018) (Fig. 1A). Cox hazard regression analysis showed that pre-morbid beta-blocker exposure was associated with a 16% risk reduction in ICU mortality (hazard ratio, 0.84; 95% CI, 0.71–0.99; *p* = 0.037) (Fig. 1B).

Secondary Outcomes: Organ Dysfunction

The number of patients with valid SOFA scores for day 1 and day 3 of ICU admission was 940 and 564, respectively,

across all three cohorts. Premorbid beta-blocker exposure was associated with higher day 1 PaO₂/FIO₂ ratio (204.5 vs 170 mm Hg; *p* = 0.004), higher day 1 creatinine levels (179 vs 150.1 μmol/L; *p* = 0.004), and lower day 3 norepinephrine requirements (0.11 vs 0.17 μg/kg/min; *p* = 0.001) (Table 3). At both day 1 and day 3, Glasgow Coma Scale (GCS) and mean arterial pressures were consistently higher with pre-morbid beta-blocker exposure (Table 3). There were no significant differences in overall SOFA scores. There were also no significant differences in the evolution of organ dysfunction between day 1 and 3, as represented by mean ΔSOFA (beta-blocker exposure vs no beta-blocker exposure: mean [SD], –0.84 (3.38) vs –0.52 [3.75]; *p* = 0.37) or median ΔSOFA (beta-blocker exposure vs no beta-blocker exposure: median [interquartile range], –1 [–3 to 1] vs –1 [–3 to 2]; *p* = 0.22).

Secondary Outcomes: Clinical Variables

Secondary clinical outcomes included ICU length of stay, frequency of hypoglycemia or hyperglycemia episodes, peak lactate levels during the first 24 hours, incidence of shock and mechanical ventilation, and renal replacement therapy rates. Mechanical ventilation rates (23.7% vs 28.8%; *p* ≤ 0.001) and the frequency of septic shock (9.8% vs 13.8%; *p* ≤ 0.001) were lower with pre-morbid beta-blocker exposure (Table 4). Renal replacement therapy rates were not significantly higher with pre-morbid beta-blocker exposure (9.1% vs 7.4%; *p* = 0.053). First 24-hour serum blood glucose levels were

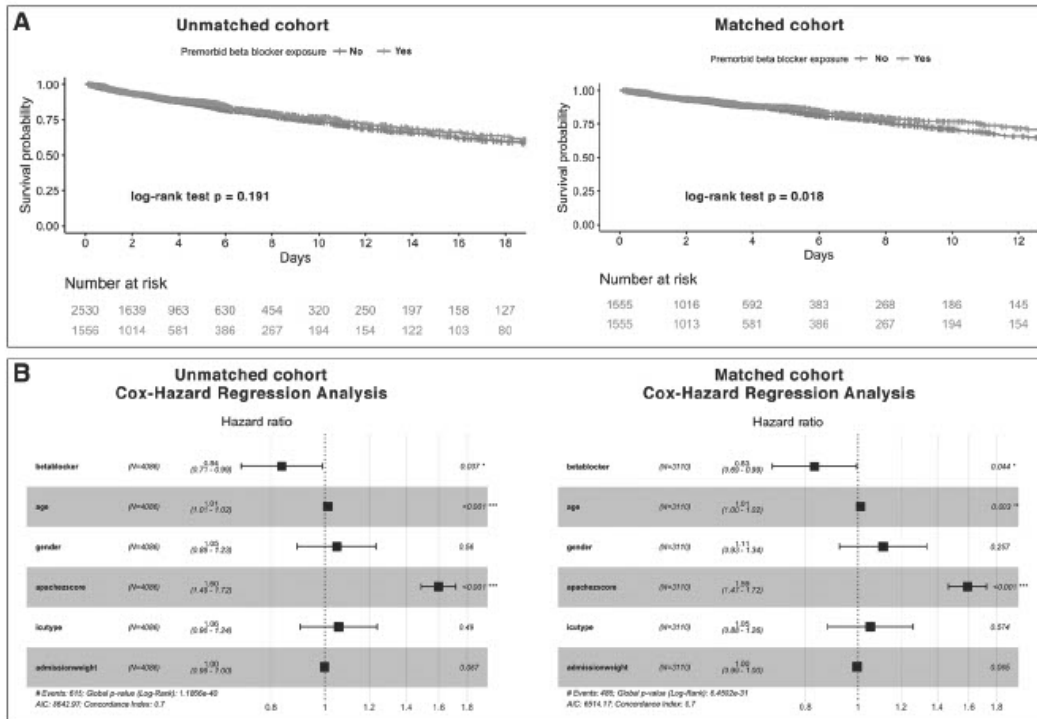


Figure 1. Survival analyses (A) Kaplan-Meier curve for ICU discharge mortality, before and after propensity score matching (B) Cox hazard regression analysis for ICU discharge mortality, before and after propensity score matching. AIC = Akaike information criterion.

available for 1,674 patients (41.1%). There were no significant differences in incidence of hypoglycemia or hyperglycemia in the first 24 hours of admission (Table 4). Premorbid beta-blocker exposure was not significantly associated with serum lactate levels or ICU length of stay (Table 4).

DISCUSSION

This retrospective cohort study using data from three countries suggests that premorbid beta-blocker exposure may be associated with decreased mortality in sepsis. Our results are in line with a growing body of research highlighting the potential use of beta-blockers in the management of sepsis (13, 27, 28, 34–41). To the best of our knowledge, this is the first study to investigate the effect of premorbid beta-blocker exposure on organ dysfunction, glycemia, and lactatemia in sepsis.

Our study results showed that premorbid exposure to beta-blockers, in particular noncardioselective

beta-blockers, may be associated with decreased mortality in sepsis. This is in line with a previous study by Singer et al (27), which also showed that premorbid exposure to noncardioselective beta-blockers had a greater mortality benefit over cardioselective beta-blockers in sepsis. Although the exact mechanisms are not well understood, preclinical studies have demonstrated potential beneficial effects of noncardioselective beta-blockers on bone marrow cytokine expression, autophagy induction, and also renoprotective effects in murine models (42–44). Interestingly, the use of short acting and cardioselective beta-blocker esmolol after the onset of sepsis was associated with decreased mortality (12, 13). Although it is possible that the negative chronotropic effects of esmolol protected myocardium from catecholamine excess and improved mortality, premorbid beta-blocker exposure may have other effects.

Beyond their cardioprotective effects, beta-blockers have wide ranging effects on metabolic and

TABLE 3.
Sequential Organ Failure Assessment Score and Clinical Variables

Variables	Day 1 of ICU Admission		p	Day 3 of ICU Admission		p
	Premorbid Beta-Blocker Exposure (n = 298)	No Premorbid Beta-Blocker Exposure (n = 642)		Premorbid Beta-Blocker Exposure (n = 181)	No Premorbid Beta-Blocker Exposure (n = 383)	
Respiratory system						
PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg), median (interquartile range)	204.5 (121.3–300.6)	170 (95.3–286)	0.004	214 (154.3–285)	225 (136.7–293)	0.37
Respiratory SOFA, mean (SD)	2.12 (1.09)	2.33 (1.20)	0.009	2.08 (0.86)	2.12 (0.99)	0.65
Coagulation						
Platelets (1 × 10 ⁹), median (interquartile range)	176.5 (109.5–246.3)	176.5 (100.8–266.0)	0.99	153 (80–224)	140 (56–223)	0.44
Coagulation SOFA, mean (SD)	0.72 (1.12)	0.84 (1.23)	0.15	0.97 (1.2)	1.21 (1.36)	0.03*
Nervous system						
Glasgow Coma Scale, median (interquartile range)	13 (3–15)	9 (3–15)	0.004	14 (6–15)	9 (3–14)	0.002
Neurologic SOFA, mean (SD)	1.86 (1.7)	2.16 (1.71)	0.01	1.75 (1.63)	2.27 (1.61)	<0.001
Kidneys						
Creatinine (μmol/L), median (interquartile range)	179 (100.8–323.5)	150.1 (90.8–272.3)	0.004	137 (86.5–280.5)	124 (76–223)	0.28
Renal SOFA, mean (SD)	1.74 (1.43)	1.43 (1.34)	0.001	1.4 (1.4)	1.12 (1.2)	0.02
Liver						
Bilirubin (μmol/L), median (interquartile range)	12 (8–23.2)	14 (8–25)	0.071	11 (7–22)	12 (8–29)	0.33
Hepatic SOFA, mean (SD)	0.46 (0.83)	0.54 (0.91)	0.21	0.51 (0.94)	0.6 (0.94)	0.32
Cardiovascular system						
Mean Arterial Pressure (mm Hg), median (interquartile range)	65 (59–72)	63.0 (57–72)	0.031	70 (65–75)	68 (62–74)	0.03
Norepinephrine equivalents total ^a (μg/kg/min), median (interquartile range)	0.2 (0.1–0.44)	0.24 (0.12–0.56)	0.15	0.11 (0.06–0.26)	0.17 (0.08–0.4)	0.001
Cardiovascular SOFA, mean (SD)	3.35 (1.12)	3.35 (1.18)	1.00	3.04 (1.22)	3.07 (1.33)	0.8
SOFA score, mean (SD)	10.47 (3.64)	10.82 (3.8)	0.18	10.27 (4.19)	10.79 (4.54)	0.19

SOFA = Sequential Organ Failure Assessment

^aVasopressin and epinephrine doses were converted to their norepinephrine equivalents.

TABLE 4.
Clinical Outcomes

Variables	Total (<i>n</i> = 4,086)	Premorbid Beta-Blocker Exposure (<i>n</i> = 1,556; 38.1%)	No Premorbid Beta-Blocker Exposure (<i>n</i> = 2,530; 61.9%)	<i>p</i>
First 24 hr peak lactate level (mmol/L), median (interquartile range)	1.6 (1.04–2.6)	1.5 (1–2.4)	1.6 (1.1–2.7)	0.20
Hypoglycemia, <i>n</i> (%)	29 (1.7)	7 (1)	22 (2.2)	0.08
Euglycemia, <i>n</i> (%)	1,294 (77.3)	505 (75.5)	789 (78.5)	0.15
Hyperglycemia, <i>n</i> (%)	356 (21.3)	157 (23.5)	199 (19.8)	0.07
Mechanical ventilation, <i>n</i> (%)	1,091 (26.8)	367 (23.7)	724 (28.8)	< 0.001
Renal replacement therapy, <i>n</i> (%)	321 (8)	139 (9.1)	182 (7.4)	0.05
ICU length of stay (d), median (interquartile range)	2.90 (1.59–5.96)	3.31 (1.80–6.74)	3.36 (1.78–6.98)	0.49
ICU mortality, <i>n</i> (%)	615 (15.1)	218 (14)	397 (15.7)	0.14
Hospital length of stay (d), median (interquartile range)	8.4 (4.6–15.9)	8.42 (4.75–15.37)	8.4 (4.45–16)	0.99
Hospital mortality, <i>n</i> (%)	886 (21.7)	327 (21)	559 (22.1)	0.42

haemostatic functions (8). The immune modulatory effect of beta-blockers is thought to be indirect, via the blockade of catecholamine mediated beta-adrenergic receptor pathway activation (8). This provides mechanistic backing for the concept of “decatecholaminization.” However, whether catecholamines exert, and hence whether beta-blockade confers an anti-inflammatory or proinflammatory response during sepsis remain debated and likely depend on timing of administration (45, 46). Nonetheless, in our study, the lower incidence of shock, respiratory, and neurologic failure observed in our patients may represent such modulatory effects on sepsis driven inflammation, immune response, and organ dysfunction (45, 47, 48). On the other hand, given the worse baseline renal function in our study population, beta-blockers prescription may be more common in patients with the recently suggested β phenotype of sepsis, who tend to have lower mortality (49).

The wide gamut of physiologic effects of beta-blockers could be further examined by the dysfunction of individual organ systems during sepsis. Our study highlighted possible benefits on respiratory

and neurologic function, but not on renal function. Interestingly, mean arterial pressure was significantly higher with premorbid beta-blocker exposure, and there was a reduction in vasopressor requirements on day 3 of admission, suggesting faster shock resolution. In line with previous research, we did not notice a relationship between premorbid beta-blocker exposure and initial serum lactate levels (50). We were unable to access further hemodynamic parameters across all three cohorts. Theoretically, beta-blockers have the potential to contribute to both hypoglycemia and hyperglycemia. We did not observe, however, any association between beta-blocker exposure and episodes of hypoglycemia or hyperglycemia. In summary, our data suggest that although there may be some cardioprotective effects of beta-blockers during sepsis (21), the modulation of other organ functions might play a role in reducing sepsis mortality.

As with all studies dependent on administrative data for retrospective analysis, our study has some limitations to be considered. Our study is dependent on data integrity, including the accuracy of GCS and SOFA score calculations which can exhibit a degree

of interoperator variability (51). Due to the lack of recorded variables, SOFA scores on day 3 of admission were not available for all patients, in particular in the eICU database. Further prospective studies would be needed to fully examine the effect of pre-morbid beta-blocker exposure on organ dysfunction throughout the course of sepsis. Beyond identification of beta-blocker prescriptions prior to sepsis, we were not able to ascertain the duration of the prescription or compliance to treatment. Nonetheless, poor compliance would exert a bias toward the null and blunt the mortality benefits observed in this study. The lack of preadmission medication data also greatly reduced the number of patients with sepsis that could be included in this study.

Given that this study only looks at pre-morbid beta-blocker exposure, we are unable to account for the potential variations in treatments received by patients that could have affected mortality outcomes, in particular a potential for "referral bias," where frail patients on beta-blockers may be referred to ICU earlier. Furthermore, we were unable to obtain a complete medication list for all patients in the study, precluding analysis of drugs commonly prescribed alongside beta-blockers. Although not standard practice, we did not have data on whether beta-blocker treatment was continued any of our patient population during the episode of sepsis. Nonetheless, a previous study by Fuchs et al (38) showed that continuation of beta-blockade during sepsis was associated with decreased 28-day and hospital mortality. Last, we were unable to account for any potential socioeconomic factors that may be associated with pre-morbid beta-blocker prescription and sepsis outcomes such as better access to healthcare, improved living standards, and closer monitoring of diet and exercise.

CONCLUSIONS

In this multicenter cohort study, we found that pre-morbid beta-blocker exposure may be associated with decreased adjusted ICU and hospital mortality. Interestingly, the association seemed mainly attributable to noncardioselective beta-blockers. Whether the observed lower incidence of shock, respiratory, and neurologic failure represent reduced inflammation in septic patients on pre-morbid beta-blockers requires further study. There was no evidence of an association between pre-morbid beta-blocker exposure and glycemic control during the first 24 hours of sepsis. This

study adds to growing evidence for further prospective clinical trials to investigate the potential use of beta-blockers in the management of sepsis.

1 *Nepean Clinical School, Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, NSW, Australia.*

2 *Medical Intensive Care Unit, University Hospital and Biomedicine Centre, Pilsen, Charles University Prague, Prague, Czech Republic.*

3 *Department of Intensive Care Medicine, Nepean Hospital, Kingswood, NSW, Australia.*

4 *Department of Computer Science, Yale University, New Haven, CT.*

5 *Medistra Hospital, Jakarta, Indonesia.*

6 *NHMRC Clinical Trials Centre, The University of Sydney, Sydney, NSW, Australia.*

7 *Centre for immunology and allergy research, Westmead Millennium Institute, Westmead, NSW, Australia.*

Drs. K. Tan and Nalos contributed to design of study and writing of article. Drs. K. Tan, Harazim, Simpson, Gunawan, Whitehead, and Nalos contributed to study database development. Drs. K. Tan, Y. Tan, and Robledo contributed to review of study statistical code. Drs. Harazim, Tang, McLean, and Nalos contributed to design of study, writing, and review of article.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's website (<http://journals.lww.com/ccmjournal>).

Supported, in part, by Nepean Institute of Critical Care Education and Research.

Drs. K. Tan's, Y. Tan's, and Nalos' institutions received funding from the Nepean Institute of Critical Care Education and Research. Dr. Nalos also received funding from the Charles University Research Fund and the Ministry of Youth and Education Services of the Czech Republic. Dr. Nalos is supported by the Charles University Research Fund (project number Q39) and by project number CZ.02.1.01/0.0/0/16_019/0000787 "Fighting Infectious Diseases," awarded by the Ministry of Youth and Education Services of the Czech Republic. The remaining authors have disclosed that there are no potential conflicts of interest.

For information regarding this article, E-mail: mareknalos@gmail.com

REFERENCES

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al: The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:801–810
2. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, et al: Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000–2012. *JAMA* 2014; 311:1308–1316

3. Levy MM, Evans LE, Rhodes A: The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Intensive Care Med* 2018; 44:925–928
4. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al; CRICS-TRIGGERSEP Network: Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med* 2018; 378:809–818
5. Hartmann C, Rademacher P, Wepler M, et al: Non-hemodynamic effects of catecholamines. *Shock* 2017; 48:390–400
6. Dünser MW, Ruokonen E, Pettilä V, et al: Association of arterial blood pressure and vasopressor load with septic shock mortality: A post hoc analysis of a multicenter trial. *Crit Care* 2009; 13:R181
7. Schmittinger CA, Dünser MW, Torgersen C, et al: Histologic pathologies of the myocardium in septic shock: A prospective observational study. *Shock* 2013; 39:329–335
8. de Montmollin E, Aboab J, Mansart A, et al: Bench-to-bedside review: Beta-adrenergic modulation in sepsis. *Crit Care* 2009; 13:230
9. Suzuki T, Suzuki Y, Okuda J, et al: Sepsis-induced cardiac dysfunction and β -adrenergic blockade therapy for sepsis [Internet]. *J Intensive Care* 2017; 5:22
10. Singer M: Catecholamine treatment for shock—equally good or bad? *Lancet* 2007; 370:636–637
11. Lesur O, Delile E, Asfar P, et al: Hemodynamic support in the early phase of septic shock: A review of challenges and unanswered questions. *Ann Intensive Care* 2018; 8:102
12. Morelli A, Donati A, Ertmer C, et al: Microvascular effects of heart rate control with esmolol in patients with septic shock: A pilot study. *Crit Care Med* 2013; 41:2162–2168
13. Morelli A, Ertmer C, Westphal M, 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; 310:1683–1691
14. Plummer MP, Deane AM: Dysglycemia and glucose control during sepsis. *Clin Chest Med* 2016; 37:309–319
15. Rehman A, Setter SM, Vue MH: Drug-induced glucose alterations part 2: Drug-induced hyperglycemia. *Diabetes Spectr* 2011; 24:234–238
16. Vue MH, Setter SM: Drug-induced glucose alterations part 1: Drug-induced hypoglycemia. *Diabetes Spectr* 2011; 24:171–177
17. Novotny NM, Lahm T, Markel TA, et al: beta-Blockers in sepsis: Reexamining the evidence. *Shock* 2009; 31:113–119
18. van Loon LM, van der Hoeven JG, Lemson J: Hemodynamic response to β -blockers in severe sepsis and septic shock: A review of current literature. *J Crit Care* 2019; 50:138–143
19. Chacko CJ, Gopal S: Systematic review of use of β -blockers in sepsis. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2015; 31:460–465
20. Sanfilippo F, Santonocito C, Morelli A, et al: Beta-blocker use in severe sepsis and septic shock: A systematic review. *Curr Med Res Opin* 2015; 31:1817–1825
21. McLean AS, Taccone FS, Vieillard-Baron A: Beta-blockers in septic shock to optimize hemodynamics? No. *Intensive Care Med* 2016; 42:1610–1612
22. Tan K, Harazim M, Tang B, et al: The association between pre-morbid beta blocker exposure and mortality in sepsis—a systematic review. *Crit Care* 2019; 23:298
23. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al; STROBE Initiative: Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *BMJ* 2007; 335:806–808
24. Pollard TJ, Johnson AEW, Raffa JD, et al: The eICU collaborative research database, a freely available multi-center database for critical care research. *Sci Data* 2018; 5:180178
25. Wang T, Derhovanessian A, De Cruz S, et al: Subsequent infections in survivors of sepsis: Epidemiology and outcomes. *J Intensive Care Med* 2014; 29:87–95
26. DeMerle KM, Royer SC, Mikkelsen ME, et al: Readmissions for recurrent sepsis: New or relapsed infection? *Crit Care Med* 2017; 45:1702–1708
27. Singer KE, Collins CE, Flahive JM, et al: Outpatient beta-blockers and survival from sepsis: Results from a national cohort of medicare beneficiaries. *Am J Surg* 2017; 214:577–582
28. Macchia A, Romero M, Comignani PD, et al: Previous prescription of β -blockers is associated with reduced mortality among patients hospitalized in intensive care units for sepsis. *Crit Care Med* 2012; 40:2768–2772
29. Stortz JA, Cox MC, Hawkins RB, et al: Phenotypic heterogeneity by site of infection in surgical sepsis: A prospective longitudinal study. *Crit Care* 2020; 24:203
30. Nachtigall I, Tafelski S, Rothbart A, et al: Gender-related outcome difference is related to course of sepsis on mixed ICUs: A prospective, observational clinical study. *Crit Care* 2011; 15:R151
31. Finazzi S, Poole D, Luciani D, et al: Calibration belt for quality-of-care assessment based on dichotomous outcomes. *PLoS One* 2011; 6:e16110
32. Ho DE, Imai K, King G, et al: Matching as nonparametric pre-processing for reducing model dependence in parametric causal inference. *Polit Anal* 2007; 15:199–236
33. Zhang Z, Kim HJ, Lonjon G, et al; written on behalf of AME Big-Data Clinical Trial Collaborative Group: Balance diagnostics after propensity score matching. *Ann Transl Med* 2019; 7:16
34. Al Harbi SA, Al Sulaiman KA, Tamim H, et al: Association between β -blocker use and mortality in critically ill patients: A nested cohort study. *BMC Pharmacol Toxicol* 2018; 19:22
35. Al-Qadi MQ, O'Horo JC, Thakur L, et al: Long-term use of beta blockers is protective in severe sepsis and septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 189:A6655
36. Contenti J, Occelli C, Corraze H, et al: Long-term β -blocker therapy decreases blood lactate concentration in severely septic patients. *Crit Care Med* 2015; 43:2616–2622
37. Alsolamy S, Ghamdi G, Alswaidan L, et al: 36th international symposium on intensive care and emergency medicine: Brussels, Belgium. 15–18 March 2016 [Internet]. *Crit Care* 2016; 20:94
38. Fuchs C, Wauschkuhn S, Scheer C, et al: Continuing chronic beta-blockade in the acute phase of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality rates up to 90 days. *Br J Anaesth* 2017; 119:616–625

39. Hsieh M-S, How C-K, Hsieh VC-R, et al: Preadmission antihypertensive drug use and sepsis outcome: Impact of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs) and Angiotensin Receptor Blockers (ARBs). *Shock* 2019; 53:407–415
40. Sharma A, Vashisht R, Bauer S, et al: Effect of preadmission beta-blocker use on outcomes of patients admitted with septic shock. *Crit Care Med* 2016; 44:413
41. Liu P, Wu Q, Tang Y, et al: The influence of esmolol on septic shock and sepsis: A meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Emerg Med* 2018; 36:470–474
42. Apple CG, Miller ES, Loftus TJ, et al: Effect of beta-blockade on the expression of regulatory MicroRNA after severe trauma and chronic stress. *J Am Coll Surg* 2020; 230:121–129
43. Wong WT, Li LH, Rao YK, et al: Repositioning of the β -Blocker carvedilol as a novel autophagy inducer that inhibits the NLRP3 inflammasome. *Front Immunol* 2018; 9:1920
44. Abdel Kawy HS: Low-dose carvedilol protects against acute septic renal injury in rats during the early and late phases. *Can J Physiol Pharmacol* 2015; 93:443–450
45. Stolk RF, van der Pasch E, Naumann F, et al: Norepinephrine dysregulates the immune response and compromises host defense during sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202:830–842
46. Uhel F, van der Poll T: Norepinephrine in septic shock: A mixed blessing. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202:788–789
47. Silva IVG, de Figueiredo RC, Rios DRA: Effect of different classes of antihypertensive drugs on endothelial function and inflammation. *Int J Med Sci* 2019; 20:3458
48. Grisanti LA, de Lucia C, Thomas TP, et al: Prior beta blocker treatment decreases leukocyte responsiveness to injury. *JCI Insight* 2019; 4:e99485
49. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, et al: Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis. *JAMA* 2019; 321:2003–2017
50. Chan JZW, Tan JH, Lather KS, et al: Beta-blockers' effect on levels of lactate in patients with suspected sepsis - the BeLLa study. *Am J Emerg Med* 2020; 38:2574–2579
51. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, et al: The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care* 2019; 23:374

Blood urea nitrogen - independent marker of mortality in sepsis

Martin Harazim^{a,d,e}, Kaiquan Tan^b, Marek Nalos^{a,b,c}, Martin Matejovic^{a,d}

Background. This retrospective study examines the relationship between admission Blood Urea Nitrogen (BUN) levels and clinical outcomes in patients with sepsis from two separate cohorts in the Czech Republic and the United States. **Methods.** The study included 9126 patients with sepsis between January 2014 and December 2018. Kaplan-Meier survival curves and Cox regression were used to analyse the data. An optimal cut-off was calculated by means of the Youden-Index.

Results. BUN at ICU admission was categorized as 10–20, 20–40 and >40 mg/dL. Comparing the group with the highest BUN levels to the one with lowest levels, we found HR for 28 days mortality 2.764 (CI 95% 2.37-3.20; $P < 0.001$). We derived an optimal cut-off for prediction of 28 days mortality of 23 mg/dL. The association between BUN and 28 days mortality remained significant after adjusting for potential confounders - for APACHE IV (HR 1.374; 95%CI 1.20-1.58; $P < 0.001$), SAPS2 (HR 1.545; 95%CI 1.35-1.77; $P < 0.001$), eGFR (HR 1.851; 95%CI 1.59-2.16; $P < 0.001$) and several other variables in an integrative model.

Conclusions. Our findings support the BUN level as an independent and easily available predictor of 28 days mortality in septic critically ill patients admitted to an ICU.

Key words: BUN, mortality, sepsis, big data, urea

Received: January 4, 2022; Revised: March 7, 2022; Accepted: March 17, 2022; Available online: March 30, 2022

<https://doi.org/10.5507/bp.2022.015>

© 2022 The Authors; <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

^aICU, Department of Internal Medicine I, Faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Pilsen, Czech Republic

^bNepean Clinical School, Sydney Medical School and University of Sydney Penrith, Australia

^cDepartment of Intensive Care Medicine, Nepean Hospital Penrith, Australia

^dBiomedical Center, Faculty of Medicine, Charles University in Pilsen, Czech Republic

^eDepartment of Gastroenterology and Internal Medicine, Masaryk University and University Hospital Brno, Czech Republic

Corresponding author: Martin Harazim, e-mail: 4769@fnbrno.cz

BACKGROUND

BUN is a readily available biomarker that has been demonstrated to be an independent risk factor for the prognosis across a broad spectrum of patient populations including decompensated heart failure, acute myocardial infarction, aortic dissection, acute pancreatitis and general critical illness¹⁻⁸. Of note, several studies documented that BUN levels are associated with adverse outcome independently of renal function⁹⁻¹¹. Although the exact pathophysiological mechanism underlying this association is unclear, biologically plausible hypotheses have been postulated and BUN has been labelled as a sensitive index of neurohormonal activation over and above any decline in renal filtration functions¹². Thus, the value of BUN as a strong indicator of prognosis and its role as a surrogate marker of key pathogenetic factors are emerging but more experimental, epidemiological and clinical data are required¹³. In this context, this retrospective study is the first by a large clinical database to evaluate the prognostic value of BUN on admission in critically ill patients with sepsis.

METHODS

Study subjects

The multi-centre study included patients from the medical ICU at Teaching Hospital Pilsen (Czech Republic), and publicly available data from the eICU Collaborative Research Database¹⁴. We collected data from eICU-CRD v2.0 in accordance with the ethical standards of the institutional review board of the Massachusetts Institute of Technology (no. 0403000206) and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments. eICU-CRD covers 200,859 ICU admissions in 2014 and 2015 of 139,367 patients at 208 U.S. hospitals. The database is maintained by the Laboratory for Computational Physiology at the Massachusetts Institute of Technology. For the Czech cohort, adult patients admitted to ICU for sepsis between January 2014 and December 2018 were included. Data were extracted from computerized medical database (Medicalc, version 5.86, Plzen, Czech Republic). Only the first episode of sepsis was included to account for increased mortality associated with recurrent sepsis¹⁵. 8,366 patients were enrolled in this study. Inclusion criteria were ICD code A41.9 and a documented BUN at admission. The primary endpoint of the study was 28 days mortality. We excluded repeat ICU stays and patients under 18.

Statistical analysis

Values reported are means \pm standard deviations. Differences between independent groups were calculated using one-way ANOVA. Independent Student's t-test and the Mann-Whitney U test were used to compare continuous parameters. Pearson's χ^2 was used to evaluate categorical variables. Correlation coefficients represent Spearman's rho.

28 days mortality was assessed by both univariate and multivariate logistic regression. Univariate and multivariate

Cox regression analysis was used to evaluate and to adjust for confounding factors for long-term mortality. Candidate covariates for multivariable modelling were obtained by screening all baseline variables with missing data <5% and a univariate association with mortality ($P \leq 0.001$). Elimination criterion was a P of more than 0.20. Two-tailed $P < 0.05$ were considered significant. Kaplan-Meier curves for death from any cause were plotted for the 3 combinations of BUN groups and significance was tested using the log-rank statistic.

Table 1. Demographics of eICU patients.

eICU	BUN 0-20		BUN 20-40		BUN > 40		all	<i>P</i>	
n	2778	std	3099	std	2489	std	8366	std	
Age (year)	58.6	17.3	68.2	14.9	69.4	14.1	65.4	16.2	< 0.001
Weight (kg)	80.0	26.9	83.5	31.7	84.9	28.4	82.8	29.3	< 0.001
APACHE IV (pts)	55.2	22.0	72.7	24.6	86.0	26.7	70.8	27.4	< 0.001
SAPS II (pts)	44.7	20.4	58.2	23.9	71.1	25.6	57.6	25.6	< 0.001
MAP (mmHg)	79.6	40.5	76.1	42.5	75.7	44.8	77.1	42.6	< 0.001
HR (/min)	114.0	27.6	111.5	29.2	109.6	29.6	111.8	28.8	< 0.001
WBC ($\times 10^9/L$)	13.6	8.5	15.1	10.6	16.9	13.5	15.1	11.0	< 0.001
BUN (mg/dL)	12.8	4.2	28.9	6.0	64.7	25.0	34.2	25.4	< 0.001
Creatinine (mg/dL)	75.9	43.7	145.9	103.1	305.4	211.6	170.1	162.8	< 0.001
BUN/creatinine (mmol/mmol)	91.2	46.7	123.1	72.4	133.8	87.9	115.7	72.7	< 0.001
Male gender	1267		1640		1422		4329		< 0.001
eGFR MDRD (mL/min/1.73m ²)	102.1	62.7	54.8	45.9	25.1	20.3	61.7	56.0	< 0.001

Significant P values (<0.001) are highlighted in bold text.

SAPS II, Simplified Acute Physiology Score; MAP, mean arterial pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease

Table 2. Demographics of Czech patients.

mICU	BUN 0-20		BUN 20-40		BUN > 40		All	<i>P</i>	
n	147	std	279	std	334	std	760	std	
Age (year)	59.0	16.9	65.4	14.3	67.4	13.9	65.1	14.9	< 0.001
Weight (kg)	80.9	22.6	83.0	20.5	87.3	22.2	84.5	21.7	< 0.001
APACHE II (pts)	21.8	7.9	24.2	8.8	27.4	8.6	25.1	8.8	< 0.001
admission SOFA (pts)	8.2	4.1	9.0	4.3	10.3	4.1	9.4	4.3	< 0.001
MAP (mmHg)	80.5	21.3	77.3	21.2	76.2	19.5	77.4	20.5	0.103
HR (/min)	100.3	27.1	104.8	26.9	104.9	28.9	103.9	27.7	0.204
WBC ($\times 10^9/L$)	15.0	32.9	14.6	13.7	18.8	26.2	16.5	23.8	0.0728
CRP (mg/mL)	138.0	114.0	173.7	117.1	192.4	124.6	175.1	121.4	< 0.001
Lactate (mmol/L)	2.7	3.0	3.5	3.7	3.4	3.8	3.3	3.6	0.063
BUN (mg/dL)	14.1	3.5	29.1	6.0	75.1	33.5	46.4	34.3	< 0.001
Creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	104.8	98.1	177.5	114.5	358.8	217.1	241.0	195.3	< 0.001
BUN/creatinine (mmol/mmol)	61.1	27.8	77.7	64.7	88.9	49.6	79.4	53.6	< 0.001
Male gender	90		162		193		445		0.764
eGFR MDRD (mL/min/1.73m ²)	81.62	47.7	43.9	40.7	19.5	14.7	42.4	47.4	< 0.001

Significant P values (<0.001) are highlighted in bold text.

SAPS II, Simplified Acute Physiology Score; MAP, mean arterial pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease

All computation was conducted in Python version 3.7 and IBM SPSS Statistics v23. For data cleaning and pre-processing, NumPy and Pandas were used.

RESULTS

Study population

The baseline characteristics for both cohorts are presented in Table 1-2. A total of 9126 patients diagnosed with sepsis were included in the study. These included 760 patients from the Czech cohort, and 8366 patients from the eICU cohort. Patients with elevated BUN were older, had greater severity of acute illness, higher prevalence of cardiovascular comorbidities.

Survival data

Patients in eICU cohort with BUN above 40 mg/dL had significantly higher 28 days mortality compared to

the 10-20 mg/dL group (HR 2.764; 95%CI 2.37-3.20; $P<0.001$) and to the 20-40 mg/dL group (HR 1.932 95%CI 1.64-2.23; $P<0.001$; Table 5, Fig 1). Admission BUN level was associated with adverse 28 days mortality (HR 1.013; 95%CI 1.012±1.014; $P<0.001$) in univariate analysis (Table 3).

An optimal admission BUN cut-off for eICU cohort was calculated at 23 mg/dL. This cut-off was associated with 28 days mortality (HR 2.318; 95%CI 2.033-2.643; $P<0.001$).

The association of admission BUN >23 mg/dL with 28 days mortality remained even after correction for APACHE IV (HR 1.374; 95%CI 1.20-1.58; $P<0.001$), SAPS2 (HR 1.545; 95%CI 1.35-1.77; $P<0.001$), eGFR(MDRD) (HR 1.851; 95%CI 1.59-2.16; $P<0.001$) and several parameters (creatinine, age, gender, chronic heart failure class IV, CKD 5) in an integrative model (HR 2.103; 95%CI 1.79-2.48; $P<0.001$;Table 7). These findings are consistent with the data analysis of Czech cohort (Table 4,6).

Table 3. Univariate analysis eICU patients.

Factor	HR	95% CI	P
Male gender	0.99	0.89	0.858
age	1.028	1.024	<0.001
BUN	1.010	1.008	<0.001
SAPS II	1.024	1.022	<0.001
APACHE IV	1.026	1.025	<0.001
HR	1.005	1.003	<0.001
MAP	0.998	0.996	<0.001
Creatinine	1.077	1.053	<0.001
eGFR (MDRD)	0.992	0.991	<0.001

Table 4. Univariate analysis Czech patients.

Factor	HR	95% CI	P
gender	0.92	0.80	0.196
age	1.007	0.997	0.156
BUN	1.005	1.002	0.002
APACHE II	1.071	1.056	<0.001
HR	1.005	1.000	0.036
MAP	0.981	0.973	<0.001
Creatinine	1.001	1.000	0.002
eGFR (MDRD)	0.995	0.991	0.010

Table 5. Hazard ratios for eICU patients.

BUN	HR	95% CI	P
<20	1.0		
20-40	1.932	1.651	<0.001
>40	2.764	2.372	<0.001
23	2.318	2.033	<0.001

Table 6. Hazard ratios for Czech patients.

BUN	HR	95% CI	P
<20	1.0		
20-40	1.697	1.098	0.017
>40	2.009	1.324	<0.001

DISCUSSION

Although the prognostic value of admission BUN has been well established in different patient population, this is the first study to report that BUN is an independent prognostic predictor of 28 day overall mortality for

Table 7. Multivariate Analysis eICU patients.

Factor	HR	95% CI	P
Multivariate model 1			
BUN > 23	1.374	1.197	<0.001
APACHE IV	1.025	1.023	<0.001
Multivariate model 2			
BUN > 23	1.545	1.348	<0.001
SAPS II	1.022	1.020	<0.001
Multivariate model 3			
BUN > 23	1.850	1.603	<0.001
Creatinine	1.040	1.011	0.0059
Age	1.025	1.021	<0.001
Gender	0.950	0.853	0.3507
Multivariate model 4			
BUN > 23	1.844	1.598	<0.001
Creatinine	1.039	1.021	0.0072
Age	1.039	1.010	<0.001
Multivariate model 5			
BUN > 23	2.103	1.786	<0.001
Age	1.023	1.019	<0.001
Gender	0.978	0.858	0.7374
CHF IV	1.222	0.305	0.7775
CKD 5	0.961	0.240	0.9553
Multivariate model 6			
BUN > 23	1.970	1.724	<0.001
Age	1.024	1.020	<0.001
Multivariate model 7			
BUN > 23	1.851	1.589	<0.001
eGFR (MDRD)	0.996	0.994	<0.001

critically patients with sepsis and BUN seems to have a prognostic value beyond kidney function also in this population. Even mild elevation in BUN is associated with increased risk for death. Indeed, BUN cut-off of 23 mg/dL differentiated between survivors and non-survivors, a finding supporting existing literature in general medical ICU population⁸.

The mechanistic implications of elevated BUN in patients with sepsis are potentially important. Although the link between elevated BUN and neurohormonal response has almost exclusively been derived from population of patients with cardio-renal problems^{1,2}, we believe that elevated BUN independent of GFR may sensitively reflect

complex underlying pathological processes directly implicated in the pathophysiology of sepsis. First, in sepsis an arterial underfilling due to systemic inflammation-induced arterial vasodilatation is a potent stimulus for the activation of the sympathetic nervous system (SNS), the renin-angiotensin-aldosterone axis (RAAS), and the nonosmotic release of vasopressin (AVP) (ref.^{16,17}). Such an endocrine overdrive contributes to the disproportionate renal reabsorption of urea by modulating three major mechanisms of urea reabsorption: (1) concentration-dependent in proximal tubules (RAAS); (2) flow-dependent in distal tubules (SNS) and (3) up-regulation of urea transporters in inner medullary and collecting duct (VP)

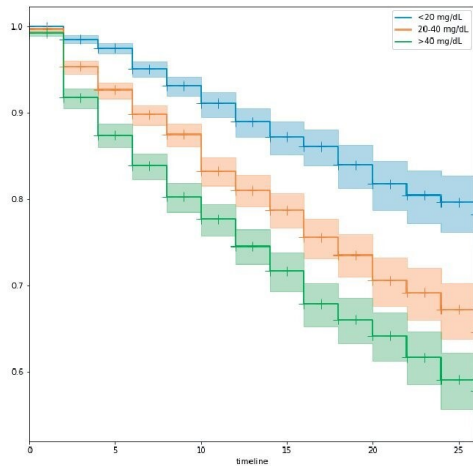


Fig. 1. Kaplan-Meier curves for 28 days all cause mortality of eICU patients according admission BUN level. group comparison by log-rank test, $P<0.001$

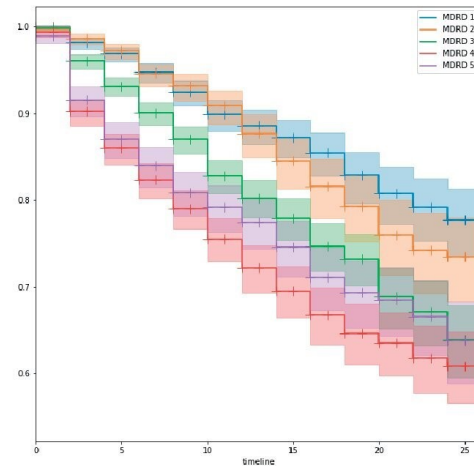


Fig. 2. Kaplan-Meier curves for 28 days all cause mortality of eICU patients according admission estimated GFR (MDRD). group comparison by log-rank test, $P<0.001$

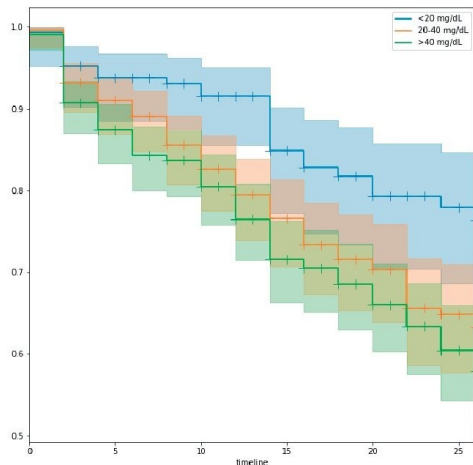


Fig. 3. Kaplan-Meier curves for 28 days all cause mortality of Czech patients according admission BUN level. group comparison by log-rank test, $P<0.01$

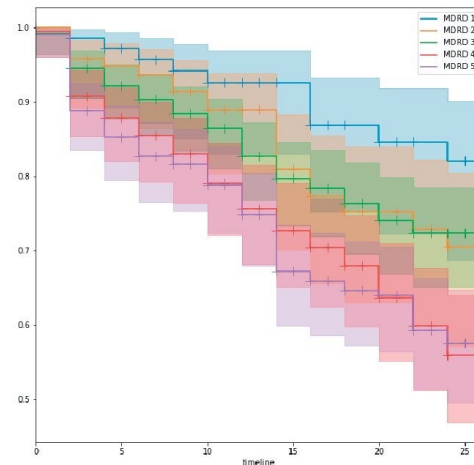


Fig. 4. Kaplan-Meier curves for 28 days all cause mortality of Czech patients according admission estimated GFR (MDRD). group comparison by log-rank test, $P<0.001$

(ref.^{12,18}). Although both SNS, RAAS and AVP represent key adaptive responses to stress, it is tempting to speculate that excessive and prolonged activation during sepsis may become maladaptive and exert adverse effects^{19,21}. Furthermore, critical illness, and sepsis in particular, is characterized by profound and often persistent catabolic state, ultimately leading to loss of muscle mass and neuromuscular weakness²². In this context, elevated BUN may also serve as an index of severe catabolism in sepsis. In support of this notion, Haines et al. recently identified the urea over creatinine ratio as a promising biomarker of critical illness-associated catabolism²³.

This study has several limitations. Given the retrospective nature of our analysis, it is possible that the findings may have been affected by both known and unknown confounders despite the attempts to control for these variables through stratified and multivariable analyses. In addition, a number of non-renal factors that affect plasma BUN such as fluid and nutritional status, hepatic urea synthesis have not been taken into consideration. The design of the present study neither allows one to establish a causative link between observed BUN elevation and outcome nor provide mechanistic insights into the factors that determine BUN levels. Furthermore, the retrospective identification of septic patients is a complicated task; our selection was based on ICD-9 coding, which may not be entirely reliable. Finally, sepsis is a dynamic process and analyses from a single time-point at the time of ICU admission only provide a limited perspective, thus leaving the prognostic value of dynamic changes in BUN levels open to speculation.

On the other hand, our study has several strengths. 28 days all-cause mortality is considered an unbiased and clinically relevant outcome in observational studies in critically ill patients²⁴. We analysed sufficient numbers of patients to ensure the adequate reliability of our mortality estimates (n = 9126). Finally, we believe the analysis of 2 different cohorts using ICU big data provide external validity to the hypothesis that admission BUN may be a useful marker of 28-day adverse outcome in this group of patients.

CONCLUSION

In conclusion, these data support the concept that the BUN concentrations are independently associated with a poor prognosis in critically patients with sepsis. Prospective studies are needed to delineate the role of BUN as a surrogate of neurohormonal and metabolic signature of critical illness and understand the mechanisms underlying the observed associations and their clinical relevance.

Acknowledgements: Supported by the Charles University Research Fund (project number Q39) and by project number CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000787 'Fighting Infectious Diseases,' awarded by the Ministry of Youth and Education Services of the Czech Republic. KT was supported by Nepean Institute of Critical Care Education and Research (NICCER).

Author contribution: All authors read and approved the final manuscript.

Conflict of interest statement: The authors state that there are no conflicts of interest regarding the publication of this article.

Ethics approval and consent to participate: Ethics approval for retrospective study is not required.

REFERENCES

1. Akhter MW, Aronson D, Bitar F, Khan S, Singh H, Singh RP, Burger AJ, Elkayam U. Effect of elevated admission serum creatinine and its worsening on outcome in hospitalized patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2004;94:957-60.
2. Filippatos G, Rossi J, Lloyd-Jones DM, Stough WG, Ouyang J, Shin DD, O'Connor C, Adams KF, Orlandi C, Gheorghiadu M. Prognostic value of blood urea nitrogen in patients hospitalized with worsening heart failure: insights from the Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Chronic Heart Failure (ACTIV in CHF) study. *J Card Fail* 2007;13:360-64.
3. Liu J, Sun LL, Wang J, Ji G. Blood urea nitrogen in the prediction of in-hospital mortality of patients with acute aortic dissection. *Cardiol J* 2018;25:371-76.
4. Faisst M, Wellner UF, Utzolino S, Hopt UT, Keck T. Elevated blood urea nitrogen is an independent risk factor of prolonged intensive care unit stay due to acute necrotizing pancreatitis. *J Crit Care* 2010;25:105-11.
5. Gary T, Pichler M, Schilcher G, Hafner F, Hackl G, Rief P, Eller P, Brodmann M. Elevated blood urea nitrogen is associated with critical limb ischemia in peripheral arterial disease patients. *Medicine* 2015;94(24):e948. doi: 10.1097/MD.0000000000000948
6. Aronson D, Mittleman MA, Burger AJ. Elevated blood urea nitrogen level as a predictor of mortality in patients admitted for decompensated heart failure. *Am J Med* 2004;116:466-73.
7. Tatlisu MA, Kaya A, Keskin M, Avsar S, Bozbay M, Tatlisu K, Eren M. The association of blood urea nitrogen levels with mortality in acute pulmonary embolism. *J Crit Care* 2017;39:248-53.
8. Arihan O, Wernly B, Lichtenauer M, Franz M, Kabisch B, Muessig J, Masyuk M, Lauten A, Schulze PC, Hoppe UC. Blood Urea Nitrogen (BUN) is independently associated with mortality in critically ill patients admitted to ICU. *PloS one* 2018;13:e0191697.
9. Beier K, Eppanapally S, Bazick HS, Chang D, Mahadevappa K, Gibbons FK, Christopher KB. Elevation of BUN is predictive of long-term mortality in critically ill patients independent of normal creatinine. *Crit Care Med* 2011;39:305.
10. Sullivan DH, Sullivan SC, Bopp MM, Roberson PK, Lensing SY. BUN as an independent predictor of post-hospital-discharge mortality among older veterans. *J Nutr Health Aging* 2018;22:759-65.
11. Kirtane AJ, Leder DM, Waikar SS, Chertow GM, Ray KK, Pinto DS, Karpaliotis D, Burger AJ, Murphy SA, Cannon CP, Braunwald E, Gibson CM. Serum blood urea nitrogen as an independent marker of subsequent mortality among patients with acute coronary syndromes and normal to mildly reduced glomerular filtration rates. *J Am Coll Cardiol* United States 2005;45(11):1781-786. doi: 10.1016/j.jacc.2005.02.068
12. Kazory A. Emergence of Blood Urea Nitrogen as a Biomarker of Neurohormonal Activation in Heart Failure. *Am J Cardiol* 2010;106:694-700.
13. Gunst J, Kashani KB, Hermans G. The urea-creatinine ratio as a novel biomarker of critical illness-associated catabolism. *Intensive Care Med* 2019;45:1813-815.
14. Pollard TJ, Johnson AEW, Raffa JD, Celi LA, Mark RG, Badawi O. The eICU Collaborative Research Database, a freely available multi-center database for critical care research. *Sci Data* 2018;5:180178.
15. Wang T, Derhovanessian A, De Cruz S, Belperio JA, Deng JC, Hoo GS. Subsequent infections in survivors of sepsis: epidemiology and outcomes. *J Intensive Care Med* 2014;29:87-95.
16. Gomes DA, de Almeida Beltrão RL, de Oliveira Junior FM, da Silva Junior JC, de Arruda EPC, Lira EC, da Rocha MJA. Vasopressin and copeptin release during sepsis and septic shock. *Peptides* 2021;136:170437.

17. Kotecha A, Vallabhajosyula S, Coville HH, Kashani K. Cardiorenal syndrome in sepsis: A narrative review. *J Crit Care* 2018;43:122-27.
18. Chua HR, Puthuchery ZA. Amino Acid Turnover, Protein Metabolism, and Nitrogen Balance in Acute Kidney Injury. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, Ricci Z, editors. *Critical Care Nephrology*. Third Edition. Elsevier; 2017: p 434-442.
19. Gleeson PJ, Crippa IA, Mongkolpun W, Cavicchi FZ, Van Meerhaeghe T, Brimiouille S, Taccone FS, Vincent JL, Creteur J. Renin as a Marker of Tissue-Perfusion and Prognosis in Critically Ill Patients. *Crit Care Med* 2019;47(2):152-58.
20. Chung KS, Song JH, Jung WJ, Kim YS, Kim SK, Chang J, Park MS. Implications of Plasma Renin Activity and Plasma Aldosterone Concentration in Critically Ill Patients with Septic Shock. *Korean J Crit Care Med* 2017;32(2):142-53. doi: 10.4266/kjccm.2017.00094
21. Gregoriano C, Molitor A, Haag E, Kutz A, Koch D, Haubitz S, Conen A, Bernasconi L, Hammerer-Lercher A, Fux CA, Mueller B, Schuetz P. Activation of vasopressin system during COVID-19 is associated with adverse clinical outcomes: an observational study. *J Endocr Soc* 2021;5(6):bvab045. doi: 10.1210/jendso/bvab045
22. Vanhorebeek I, Latronico N, Van den Berghe G. ICU-acquired weakness. *Intensive Care Med* 2020;46(4):637-53. doi: 10.1007/s00134-020-05944-4
23. Haines RW, Zolfaghari P, Wan Y, Pearse RM, Puthuchery Z, Prowle JR. Elevated urea-to-creatinine ratio provides a biochemical signature of muscle catabolism and persistent critical illness after major trauma. *Intensive Care Med* 2019;45(12):1718-731. doi: 10.1007/s00134-019-05760-5
24. Gottlieb SS. Dead is dead-artificial definitions are no substitute. *Lancet* 1997;349(9053):662-3. doi: 10.1016/S0140-6736(97)22010-6

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Fibrilace síní u kriticky nemocných

Harazím M.¹, Karvunidis T.^{1,2}, Raděj J.^{1,2}, Horák J.^{1,2}, Novák I.¹, Matějovič M.^{1,2}¹I. interní klinika, Fakultní nemocnice Plzeň, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova²Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova*Anest intenziv Med. 2017;28:248-254*

SOUHRN

S arytmiemi se u kriticky nemocných setkáváme velmi často a jejich výskyt může mít významný dopad na jejich klinický stav. Obvykle vyžadují komplexní léčebnou rozvahu a mnohdy i rychlý terapeutický zásah. Tento článek se snaží poskytnout náhled na nejčastější tachyarytmii v prostředí intenzivní péče a nastínit terapeutické strategie a možnosti jejího ovlivnění.

KLÍČOVÁ SLOVA

tachyarytmie – fibrilace síní – intenzivní péče

ABSTRACT

Harazím M., Karvunidis T., Raděj J., Horák J., Novák I., Matějovič M.: Atrial fibrillation in critically ill patients

Arrhythmias are a common problem in the critically ill and they can have significant effects on patient outcome. Their management requires a structured approach, rapid diagnosis and correct treatment. We present a framework for the appropriate management of the most frequently encountered tachyarrhythmia in critical care.

KEYWORDS

tachyarrhythmias – atrial fibrillation – critical care

ÚVOD

Arytmie jsou v prostředí intenzivní péče častým problémem, který může mnohdy nepříznivě ovlivnit morbiditu a mortalitu kriticky nemocných a prodloužit pobyt na intenzivním lůžku. Samotný patofyziologický důsledek arytmií závisí především na frekvenci komorové odpovědi, době trvání arytmiie a myokardiální výkonnosti daného jedince. Symptomatické arytmiie se během pobytu na JIP vyskytnou přibližně u 20 % nemocných, přičemž převážná většina je supraventrikulárních, nejvíce zastoupená fibrilací síní (30–60 %) [1, 2]. Tato práce se věnuje problematice léčebných strategií fibrilace síní u kriticky nemocných v prostředí intenzivní péče (IP).

FIBRILACE SÍNÍ

Fibrilace síní (FiSi) je nejčastější úzkokomplexovou arytmií nejen v prostředí intenzivní

péče. Její prevalence v obecné populaci exponenciálně stoupá s věkem, od 0,9 % ve věku 40 let po téměř 6 % výskyt u osob nad 65 let [3]. Incidence v IP je výrazně vyšší; v rámci nechirurgických kriticky nemocných se dle dostupných dat pohybuje mezi 5–20 % a v případě septického šoku až 46 % [4]. Rovněž etiologie nově vzniklé FiSi u kriticky nemocných se od běžné populace odlišuje. Podílí se na ní vlastní onemocnění, léčba, imunitní odpověď organismu a celá řada dalších faktorů (tab. 1). Ve většině případů je možné tyto faktory a okolnosti léčebně ovlivnit či jim zcela zabránit. Studie opakovaně prokazují, že výskyt FiSi ovlivňuje morbiditu i mortalitu kriticky nemocných [5, 6]. U pacientů s FiSi byla zaznamenána větší frekvence přijetí do prostředí IP, delší pobyt v IP i v nemocnici a vyšší spotřeba katecholaminů [7, 8]. Zcela však chybí důkazy o kauzalitě této závislosti. Fibrilace síní může být tedy vnímána

jako ukazatel závažnosti klinického stavu nemocného.

V případě záchytu FiSi je vhodné vědět, zda se jedná o první záchyt arytmie, či zda již byla dříve u pacienta diagnostikována. V klinické praxi je praktické rozdělení vlastních epizod arytmie, které reflektuje délku jejich trvání a do jisté míry i úspěch terapeutických pokusů o návrat k sinusovému rytmu (SR): a) paroxysmální fibrilace síní – opakující se arytmiické příhody, které spontánně terminují do 7 dnů od vzniku, b) perzistující fibrilace síní – arytmie, která trvá více než 7 dní, nebo arytmie trávající kratší dobu, byla-li terminována pomocí elektrické nebo farmakologické kardioverze, c) permanentní fibrilace síní – arytmie, kde se verze arytmie na SR nezdařila nebo nebyl pokus o verzi iniciován a FiSi je ponechána jako základní rytmus. Tento článek se dominantně soustředí především na nově vzniklé ataky FiSi.

Náš terapeutický přístup ke kriticky nemocnému s nově vzniklou atakou FiSi vyžaduje komplexní rozvalu (tab. 2). Klíčové je zejména pojmenování 4 hlavních komponent léčebné strategie: 1. rozhodnutí o kontrole rytmu vs. kontrole frekvence, 2. management modifikovatelných spouštěcích mechanismů, 3. rozhodnutí o antikoagulační léčbě, 4. navržení strategie dlouhodobé léčby při propuštění z IP.

1. KONTROLA RYTMU VERSUS KONTROLA FREKVENCE

U nechirurgických kriticky nemocných nemáme k dispozici prakticky žádné randomizované studie pro léčbu FiSi a mnohdy spoléháme na starší data nejčastěji z kardiologického prostředí, která jsou do prostředí intenzivní péče problematicky přenosná.

Samotné klinické rozhodnutí o vhodném terapeutickém přístupu by mělo záviset na aktuální hemodynamické situaci, symptomech pacienta a posouzení, do jaké míry se sama arytmie podílí na eventuální hemodynamické nestabilitě (tachykardie při FiSi může být rovněž kompenzatorním mechanismem). Cílem terapeutických intervencí je omezit či zcela zabránit arytmií způsobené hemodynamické alteraci.

V případě nemocných s FiSi manifestujících se výraznou oběhovou nestabilitou je základním managementem provedení synchronizované elektrické kardioverze. Tento způsob léčby je vysoce efektivní u obecné populace (90 %), v populaci kriticky nemocných úspěšnost klesá k 30 % [9, 10]. Vyšší efektivitu lze dosáhnout předléčením magnezíem, případně amiodaronem [11]. Častý je rovněž výskyt časných relapsů. I těm můžeme částečně předejít předchozím podáním intrave-

nózního antiarytmika [12, 13]. Úspěšnost výboje na restituci sinusového rytmu je přímo úměrná zvolené energii, proto je v praxi doporučován prvotní výboj o energii 200 J. Některé práce uvádějí jako efektivnější méně praktické předozadní naložení defibrilačních elektrod (další studie tuto teorii nepotvrzují) a užití bifázických výbojů [14, 15, 16]. Efektivita elektrické kardioverze závisí dále na impedanci hrudní stěny, rozměru levé síně a nepřímo úměrně na době trvání FiSi [17, 18]. Vektor elektrického proudu musí procházet myokardem síní, nikoli jen po povrchu těla. Důležitým faktorem je také funkční stav myokardu. U nemocných bez strukturálního poškození srdce je vyšší pravděpodobnost restituce sinusového rytmu i jeho udržení, na rozdíl od pacientů se sníženou ejekční frakcí či jiným strukturálním onemocněním myokardu. V případě klinické nejistoty, že probíhající arytmie je dominantní příčinou alterace oběhu, je vhodné provedení případné kardioverze až po dosažení základní hemodynamické resuscitace a ovlivnění dalších, snadno modifikovatelných faktorů (viz níže).

U kriticky nemocných bez významné alterace hemodynamiky se rozhodujeme mezi farmakologickou kontrolou frekvence či rytmu. Řada terapeutických doporučení odkazuje na dvě provedené studie prokazující srovnatelnou roční mortalitu kardiologických pacientů v závislosti na zvoleném režimu (kontrola rytmu vs. kontrola frekvence). Tato data jsou však velmi omezeně použitelná v případě akutních situací. Vzhledem k síňovému příspěvku na zvýšení tepového objemu, který činí v závislosti na tepové frekvenci 10–40 %, je očekávatelné, že pro hemodynamickou optimalizaci některých kriticky nemocných bude kontrola rytmu výhodná, zatímco kontrola frekvence s cílovou frekvencí pod 100/min je vhodná spíše pro oligosymptomatické nemocné. Podíl samotné arytmie však může být u řady např. septických nemocných vyžadujících katecholaminovou podporu velmi obtížně hodnotitelný. Klinických dat je však v této oblasti absolutní nedostatek.

Kontrolu rytmu lze zvážit nejen u významné hemodynamické nestability, ale i u situací, kde jsou po korekci modifikovatelných faktorů vhodné podmínky pro nastolení a udržení sinusového rytmu. To se může týkat především mladších nemocných (< 65 let) bez přítomnosti strukturálního poškození srdce a případů, kde je dosažení přijatelné kontroly frekvence obtížné. Z důvodu snížení rizika kardioembolických komplikací je vhodné farmakologickou verzi realizovat do 48 hodin od vzniku FiSi.

Kontrola frekvence může být vhodným postupem u řady nemocných s nově vzniklou atakou FiSi, protože většina pacientů s touto formou arytmie spontánně konvertuje do SR [19]. Přinejmenším

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

u skupiny pacientů s FiSi po kardiokirurgickém výkonu se snaha o kontrolu rytmu nepromítla do lepších výsledků ve srovnání se strategií zaměřenou na kontrolu frekvence [20]. Další podstatnou otázkou je, kdy ke kontrole frekvence sáhnout a jaké cíle si stanovit. Nepřiměřená frekvence komor při FiSi a s tím spojené zvýšení enddiastolického tlaku komor zvyšují nároky myokardu na kyslík. Nekontrolovaná, několik dní trvající tachykardie je navíc spojena s rizikem rozvoje tachykardií indukované kardiomyopatie s významnou redukcí systolické funkce srdečního svalu. Přestože optimální cílová frekvence je veličinou neznámou, doporučují autoři dosáhnout frekvence do 100/min.

Ve farmakoterapii FiSi máme k dispozici široké portfolio léků, avšak jen úzká skupina léků je použitelná v prostředí intenzivní péče. Samotný výběr preparátu pak závisí na konkrétní klinické situaci, našem léčebném cíli, případném strukturálním poškození myokardu a zejména také na potenciálních nežádoucích účincích jednotlivých léků.

Propafenon, řadící se dle starší klasifikace dle Vaughana-Williamse (tab. 3) do skupiny antiarytmik Ic, patří mezi léky s malým množstvím nežádoucích účinků a relativně dobrou úspěšností opětovného nastolení sinusového rytmu [21]. Přibližně 80 % obnovení sinusového rytmu je dosaženo v první hodině od podání léku [22]. Dávkování propafenonu nebylo podobně jako u jiných antiarytmik u kriticky nemocných rigorózně testováno. Obvyklým schématem je podání 2 mg/kg i. v. během 10–20 min, případně lze opakovat 1–2 mg/kg v intervalu 6–8 h. Výrazně omezené použití propafenonu je u pacientů se známou těžkou dysfunkcí levé komory srdeční či akutní koronární lézí, což je dáno absolutním nedostatkem klinických dat a špatnými výsledky použití jiných zástupců skupiny Ic v těchto indikacích [23]. Proarytmogenní účinek propafenonu nepřevyšuje konkurenty ve skupině I a většina nežádoucích účinků akutního podání souvisí především s betalytickou aktivitou.

Betablokátory jsou základními léky pro kontrolu frekvence. Nežádoucí účinky jejich použití vyplývají především z negativně inotropního efektu vedoucího obvykle ke zhoršení hemodynamiky. Proto je v intenzivní péči vhodné použití preparátů s krátkým biologickým poločasem umožňujících titraci podané dávky dle klinického efektu, což v klinické praxi splňuje pouze esmolol, beta-selektivní blokátor s velmi rychlým nástupem účinku, jehož biologický poločas je díky eliminaci nespécifickými esterázami a hydrolázami 7–10 min [24]. V mnoha klinických situacích lze úspěšně využít i významně levnější metoprolol s delším poločasem účinku.

Kalciové blokátory třídy IV (v praxi užívaný verapamil) dosahují srovnatelné efektivity v kontrole frekvence jako betablokátory, výrazněji se však projevuje jejich účinek na pokles krevního tlaku, což významně omezuje jejich použití u kriticky nemocných.

Amiodaron je komplexní antiarytmikum působící prostřednictvím účinku na Na⁺, K⁺, Ca²⁺ kanál s alfa- i betalytickými účinky, které se v prostředí intenzivní péče těší značné oblibě. Důvodem je především široké spektrum použití zahrnující celou řadu supraventrikulárních a především i ventrikulárních arytmí. V případě FiSi je možné jeho použití jak v kontrole rytmu tak frekvence, a to i pacientů s dokumentovanou významnou dysfunkcí levé komory srdeční. Úvodní dávka amiodaronu je v závislosti na hemodynamické toleranci 150–300 mg podaná během 10–120 minut s následným kontinuálním podáváním v dávce 50–100 mg/h. Alternativní dávkovací schéma pro udržovací infuzi je 1,0 mg/min po dobu prvních 6 hodin s další redukcí dávky na 0,5 mg/min. Nevýhodou je delší interval od podání k obnovení sinusového rytmu ve srovnání s jinými třídami antiarytmik (především skupinou Ic [25]) a celá řada potenciálních nežádoucích účinků (tab. 4) a projevů orgánové toxicity. Nejvýznamnější nežádoucí efekt souvisí především s vysokým obsahem jódu v molekule amiodaronu (37 %), který vede k jeho hromadění ve štítné žláze a vzniku tyreopatií [26].

Digoxin je i po mnoha letech užívání obestřen jistou dávkou kontroverze a svou roli v klinické praxi stále hledá. Jeho možnosti v intenzivní péči jsou nadále velmi omezené. Nevýhodou je velmi pomalý nástup účinku na kontrolu frekvence komor (přibližně za 30 min od podání) a výrazně snížený účinek u kriticky nemocných [27]. U kriticky nemocných podáváme digoxin v úvodní dávce 0,5 mg i. v. Jeho podání lze po 30 minutách opakovat v dávce 0,25 mg (kumulativní dávka v prvních 24 hodinách může být až 1 mg). Standardní udržovací dávka je 0,25 mg jednou denně. U nemocných s renální dysfunkcí je nutná příslušná redukce dávky a prodloužení dávkovacího intervalu. Hladiny je vhodné měřit nejdříve 6 hodin po podání poslední dávky.

Vernakalant (selektivní síňový blokátor draslíkových kanálů) patří mezi novější léky ke kontrole rytmu fibrilace síní. V klinických studiích dosahuje úspěšnosti kolem 50 %, což nikterak výrazně nepřevyšuje další užívaná antiarytmika z této oblasti. Vzhledem k velké ekonomické náročnosti léčby, kontraindikaci jeho použití u pacientů s hypotenzí či pokročilým srdečním selháním (NYHA III a výše) je jeho význam v klinické praxi zatím omezený [28].

Magnezium není klasifikováno jako antiarytmikum, přesto jsou jeho antiarytmogenní účinky

nezanedbatelné. Výrazná hypomagnezémie je asociovaná s vyšším rizikem incidence srdečních arytmií (úzkou- i širokokomplexových), symptomy srdečního selhání i rizikem náhlého úmrtí. Jeho podávání v intenzivní péči je dlouhodobě spojeno s léčbou eklampsie a polymorfní komorové tachykardie charakteru torsade de pointes. Existují však práce, které naznačují nižší incidenci fibrilace síní při profylaktickém podávání magnezia zejména u kardiologických pacientů [29]. Velmi zajímavá je dokumentovaná vyšší efektivita magnezia v kontrole srdeční frekvence v porovnání s amiodaronem [30]. Magnezium je levný, efektivní a bezpečný lék, který je na jednotkách intenzivní péči dobře dostupný (cíl $Mg^{++} > 1 \text{ mmol/l}$).

Racionální léčebný protokol by tedy dle autorů měl obsahovat několik základních kroků. Snahu o identifikaci a následnou korekci potenciálně reverzibilního faktoru predisponujícího pro vznik fibrilace síní (tab. 1). Dále dle parametrů hemodynamiky zvážit potřebu akutní elektrické kardioverze či rozhodnout o ovlivnění arytmiie farmakologicky. U většiny nemocných je akceptovatelná jak kontrola rytmu, tak kontrola frekvence. Pro bližší určení konkrétního terapeutického cíle nám mohou pomoci znalosti morfoloické a funkční charakteristiky myokardu, době trvání FiSi atd. (tab. 2). Při snaze o provedení časné farmakologické kardioverze je možné využít propafenon, i když jeho postavení v IP není stále zcela jednoznačné. Alternativní variantu, vhodnou i ke kontrole frekvence, představuje amiodaron. Použití jiných antiarytmik pro ovlivnění FiSi je v prostředí IP nadále velmi omezené.

2. MANAGEMENT MODIFIKOVATELNÝCH SPOUŠTĚCÍCH MECHANISMŮ

Současně s případnou specifickou terapií tachyarytmie je nezbytné zahájit léčbu základního onemocnění a dalších potenciálně vyvolávajících faktorů a okolností. Naším cílem by měla být časná úprava případné iontové dysbalance (zejména normalizace hladin draslíku, hořčíku), optimalizace volemie, korekce poruch acidobazické rovnováhy a ventilčních poruch, které signifikantně zvyšují riziko a případnou perzistenci FiSi [31, 32]. Ataka FiSi u nemocných především ve vyšším věku může být první manifestací hypertyreózy. Kauzálně lze postihnout i případy FiSi vzniklé v důsledku akutní koronární léze, infekčního i neinfekčního onemocnění. Ve specifických případech může být vznik arytmiie vázán na některou z intervenčních procedur na ICU (kanylace centrálního žilního řečiště, zavedení Swanova-Ganzova katétru, bronchoskopická vyšetření aj.).

3. ROZHODNUTÍ O ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBĚ

Fibrilace síní může být komplikována tvorbou trombů, případně embolizace. Toto riziko je v populaci kriticky nemocných vyšší (inflamace, prokoagulační stav), proto je vhodné u pacientů s atakou fibrilace síní provést rozhodnutí o zahájení antikoagulační léčby. Pro určení míry rizika tromboembolické komplikace a také případné krvácivé komplikace je možné využít skórovací systémy CHA₂DS₂-VASc score a HAS-BLED score (tab. 5, 6) [33, 34]. Ačkoli žádný z těchto skórovacích režimů nebyl dosud validován v prostředí IP, mohou být alespoň malou oporou pro samotnou klinickou rozvahu.

Nelehkou otázkou představuje i modalita a dávkování adekvátní antikoagulační terapie. Zlatým standardem antikoagulační léčby u akutních stavů zůstává použití nefrakcionovaného heparinu či nízkomolekulárních heparinů, které z důvodů predikovatelného účinku, snadné monitorace (aPTT či hladina anti-Xa) a možné reverzibility efektu představují v intenzivní péči nejvhodnější variantu léčby. Použití kumarinového antikoagulancia nebo nasazení léčby některého z nových antikoagulancií (NOAC - dabigatran, rivaroxaban, apixaban), kde je farmakodynamika, monitorace (v případě NOAC) i případná reverzibilita účinku nepoměrně složitější a které jsou omezeně použitelné u nemocných s akutním poškozením ledvin, nelze v prostředí kriticky nemocných doporučit.

4. NAVRŽENÍ STRATEGIE DLOUHODOBÉ LÉČBY PŘI PROPUŠTĚNÍ Z INTENZIVNÍ PĚČE

Více než dvě třetiny nemocných, u nichž je v prostředí intenzivní péče zachycena první ataka FiSi do 24 hodin, spontánně obnoví SR [35] a nevyžadují další antiarytmickou léčbu. Přesto jsou tyto nemocní zatíženi vyšším krátkodobým i dlouhodobým rizikem vzniku ischemické cévní mozkové příhody [36, 37] a před propuštěním z nemocnice by toto riziko mělo být vyhodnoceno s eventuelní indikací k trvalé antikoagulační terapii. Je proto důležité, aby propouštěcí zprávy z intenzivní péče obsahovaly informace o proběhlých atakách FiSi v průběhu kritického stavu s doporučením další rozvahy. K ní patří i úvaha o holterovském monitorování k záchytu němých paroxysmů FiSi u rizikové populace. U selektovaných pacientů s perzistující formou FiSi lze zvážit provedení elektivní elektrické kardioverze po třech týdnech účinné antikoagulační léčby (v praxi INR v terapeutickém intervalu alespoň 3x v požadovaném časovém rozmezí), alternativně dříve po vyloučení přítomnosti nitrosrdečního trombu jícnovým echokardiografickým vyšetřením (TEE).

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

ZÁVĚR

Úspěšná léčba arytmií u kriticky nemocných v intenzivní péči zůstává i nadále velkou výzvou, což je dáno významným nedostatkem klinicky relevantních dat u této velmi specifické skupiny pacientů. Správný postup v klinické praxi by měl být směřován především k přerušení vyvolávající příčiny arytmie nebo alespoň omezení jejího působení. Samotné podání antiarytmika je pak jistým kompromisem vycházejícím ze správného rozpoznání arytmie, zvolené léčebné strategie, osobních zkušeností a především také z potenciálních nežádoucích účinků daného farmaka. Nikdy však neléčíme samotnou tachykardii, ale vždy konkrétního pacienta.

Tab. 1 Rizikové faktory pro vznik fibrilace síní

Přetížení tekutinami
Hypovolemie
Akutní mitrální regurgitace či stenóza
Ischemie myokardu
Hypoxie/hyperkapnie
Hypokalemie/hyperkalemie
Hypomagnezémie
Sepsis
Inotropní podpora/katecholaminy
Plicní embolie
Myokarditida
Feochromocytom
Tyreopatie
Pyrexie
Hypotermie
Tenzní pneumothorax
Poruchy acidobazické rovnováhy obecně
Stres (bolest, anxieta)
Otrava organofosfáty
Syndrom z odnětí
Hypotenze/hypertenze
Medikace (betablokátory, Ca-blokátory, teofyliny)
Invasivní procedury

Tab. 2 Faktory ovlivňující léčebnou strategii u pacienta s nově zjištěnou fibrilací síní

Je přítomna reverzibilní příčina arytmie?
Délka trvání epizody fibrilace síní?
Jsou pacientovy symptomy způsobené běžící arytmií?
Terapeutický cíl: kontrola frekvence či rytmu?
Je přítomno strukturální postižení srdce?
Biologický věk a fragilita nemocného?
Jaké je u nemocného riziko potenciálních nežádoucích účinků farmakoterapie?

Tab. 3 Klasifikace antiarytmik dle Vaughana-Williamse

Třída I	blokátory Na kanálu Ia – chinidin, prokainamid, disopyramid, ajmalin Ib – trimekain, mexiletin Ic – propafenon, flekainid
Třída II	betablokátory
Třída III	blokátory K kanálu amiodaron, sotalol, bretylium, ibutilid, dofetilid
Třída IV	blokátory Ca kanálu verapamil, diltiazem
Třída V	digoxin, adenosin, MgSO ₄

Tab. 4 Frekvence nežádoucích účinků amiodaronu ve srovnání s placebem dle ATMA 1997

Nežádoucí efekt	Amiodaron	Placebo
hypotyreóza	7,0 %	1,1 %
tyreotoxikóza	1,4 %	0,5 %
neuropatie	0,5 %	0,2 %
periferní plicní infiltráty	1,6 %	0,3 %
jaterní porucha	1,0 %	0,4 %
bradykardie	2,4 %	0,8 %
Počet pacientů	6553	

Tab. 5 Stanovení rizika CMP při FISI – CHA2DS2-VASc score

CHA2DS2-VASc score	
C – kardiální selhání (EF < 40 %)	1
H – hypertenze	1
A – věk ≥ 75	2
D – diabetes mellitus	1
S2 – předchozí TIA/iCMP	2
V – vaskulární onemocnění (ICHS/IM, ICHDKK, AS aorty/karotid)	1
A – věk 65–74 let	1
Sc (sex category) – ženské pohlaví	1

Tab. 6 Stanovení rizika krvácení při FISI – HAS-BLED score

HAS-BLED score		
hypertension	hypertenze (TKs ≥ 160 mmHg)	1
abnormal	abnormální jaterní/renální funkce*	1–2
stroke	předchozí CMP	1
bleeding	krvácivé projevy	1
labile INR	kolísající INR	1
elderly	věk ≥ 65 let	1
drugs	léky a alkohol**	1–2

* abnormální jaterní funkce – ALT/AST > 3x norma, bílí > 2x norma
abnormální ledvinové funkce – hemodialýza nebo Cr > 200 umol/l

** antiagregace, NSAf

LITERATURA

1. Reinelt P, Karth G, Geppert A, Heinz G. Incidence and type of cardiac arrhythmias in critically ill patients: a single center

- experience in a medical-cardiological ICU. *Intensive care medicine*. 2011;27:1466–1473.
2. Knotzer H, Iviayr A, Ulmer H, et al. Tachyarrhythmias in a surgical intensive care unit: a case-controlled epidemiologic study. *J Intensive Care Med*. 2000;26:908–914.
 3. Feinberg W, Blackshear J, Laupacis A, Kronmal R, Hart R. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implications. *Arch Intern Med*. 1995;155:469–473.
 4. Meierhenrich R, Steinhilber E, Eggermann C, Weiss M, Voglic S, Bögelein D, Stahl W. Incidence and prognostic impact of new-onset atrial fibrillation in patients with septic shock: a prospective observational study. *Critical Care*. 2010;14:3:1.
 5. Moss TJ, Ruminski C, Lake DE, Calland JF, Enfield KB, Moorman JR. The impact of incident atrial fibrillation in the intensive care unit. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67:13:2358.
 6. Chen AY, Sokol SS, Kress JP, Lat I. New-onset atrial fibrillation is an independent predictor of mortality in medical intensive care unit patients. *Ann Pharmacother*. 2015;49:523–527.
 7. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg*. 1993;56:539–549.
 8. Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, Aggarwal A, Moritz TE, Henderson WG, Tarazi R, Shroyer AL, Sethi GK, Grover FL, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? *Ann Surg*. 1997;226:501–511.
 9. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2010, 31:19:2369–429.
 10. Mayr A, Ritsch N, Knotzer H, Dünser M, Schobersberger W, Ulmer H, et al. Effectiveness of direct-current cardioversion for treatment of supraventricular tachyarrhythmias, in particular atrial fibrillation, in surgical intensive care patients. *Crit Care Med*. 2003;31:401–405.
 11. Ganga HV, Noyes A, White CM, et al. Magnesium adjunctive therapy in atrial arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013;36:1308–1318.
 12. Opolski G, Stanislawski J, Górecki A, et al. Amiodarone in restoration and maintenance of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation after unsuccessful direct-current cardioversion. *Clinical cardiology*. 1997;20:337–340.
 13. Sticherling C, Behrens S, Kamke W, et al. Comparison of acute and long-term effects of single-dose amiodarone and verapamil for the treatment of immediate recurrences of atrial fibrillation after transthoracic cardioversion. *Europace*. 2005;7:546–553.
 14. Myerburg RJ, Castellanos A. Electrode positioning for cardioversion of atrial fibrillation. *The Lancet*. 2002;360:1263–1264.
 15. Kirchhof P, et al. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *The Lancet*. 2002;360:1275–1279.
 16. Walsh J, et al. Impedance compensated biphasic waveforms for transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: a multi-centre comparison of antero-apical and antero-posterior pad positions. *Eur Heart J*. 2005;26:1298–1302.
 17. Olshansky B, Heller EN, Mitchell LB, et al. Are Transthoracic Echocardiographic Parameters Associated With Atrial Fibrillation Recurrence or Stroke?: Results From the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45:2026–2033.
 18. Oral H, Ozaydin M, et al. Effect of atrial fibrillation duration on probability of immediate recurrence after transthoracic cardioversion. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2003;14:182–185.
 19. Kanji S, Williamson DR, et al. Epidemiology and management of atrial fibrillation in medical and noncardiac surgical adult intensive care unit patients. *J Crit Care*. 2012; 27:326.e1–8.
 20. Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, et al. Rate control versus rhythm control for atrial fibrillation after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2016;374:1911–1921.
 21. Williams V. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1984;24:129–147.
 22. Naccarelli GV, Wolbrette DL, Khan M, et al. Old and new antiarrhythmic drugs for converting and maintaining sinus rhythm in atrial fibrillation: comparative efficacy and results of trials. *The American journal of cardiology*. 2003;91:15–26.
 23. Cardiac Investigators, et al. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1989;321:406–412.
 24. Wiest DB, Haney JS. Clinical pharmacokinetics and therapeutic efficacy of esmolol. *Clinical pharmacokinetics*. 2012;51:347–356.
 25. Vietti-Ramus G, Veglio F, et al. Efficacy and safety of short intravenous amiodarone in supraventricular tachyarrhythmias. *International journal of cardiology*. 1992;35:77–85.
 26. Amiodarone trials meta-analysis investigators, et al. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *The Lancet*. 1997;350(9089):1417–1424.
 27. Goldman S, Probst P., et al. Inefficacy of “therapeutic” serum levels of digoxin in controlling the ventricular rate in atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 1975;35:651–655.
 28. Trappe HJ. Vorhofflimmern – Gesichertes und Neues. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109:1–7.
 29. Saran T, Perkins GD, Javed MA, Annam V, Leong L, Gao F., et al. Does the prophylactic administration of magnesium sulphate to patients undergoing thoracotomy prevent postoperative supraventricular arrhythmias? A randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2011;106:785–791.
 30. Moran JL, Gallagher J, Peake SL, Cunningham DN., et al. Parenteral magnesium sulfate versus amiodarone in the therapy of atrial tachyarrhythmias: a prospective, randomized study. *Crit Care Med*. 1995;23:1816–1824.
 31. Krijthe BP, Heeringa J, Kors JA, et al. Serum potassium levels and the risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Int J Cardiol*. 2013;168:5411–5415.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

32. Khan AM, Lubitz SA, et al. Low serum magnesium and the development of atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2013;127:33–38.
33. Lip YH, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest Journal*. 2010;137:263–272.
34. Pisters R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest Journal*. 2010;138:1093–1100.
35. Tracy C, Boushahri A. Managing arrhythmias in the intensive care unit. *Critical care clinics*. 2014;30:365–390.
36. Walkey AJ, et al. Incident stroke and mortality associated with new-onset atrial fibrillation in patients hospitalized with severe sepsis. *JAMA*. 2011;306:2248–2254.
37. Walkey AJ, et al. Long-term outcomes following development of new-onset atrial fibrillation during sepsis. *Chest*. 2014;146:1187–1195.

Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média.

Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce.

Všichni autoři rukopis četli a souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu *Anesteziologie a intenzivní medicína*.

Financování:

1. Program rozvoje vědních oborů Univerzity Karlovy (Progres Q39)
2. MZ ČR – RVO (Fakultní nemocnice Plzeň – FNPL, 00669806)
3. Národní program udržitelnosti (NPU I) No. LO1503 poskytnutý MŠMT

Do redakce došlo dne 20. 10. 2016.

Do tisku přijato dne 12. 4. 2017.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Martin Harazim

e-mail: harazimm@fnplzen.cz

