

Myokardiální dysfunkce v sepsi – charakteristika a patogenetické mechanismy

K. Muriová, J. Maláška, F. Otevřel, M. Slezák, M. Kratochvíl, P. Ševčík

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Pavel Ševčík, CSc.

Souhrn: Sepse je dominující příčinou morbiditu a mortality pacientů hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče. Je definována jako systémová zánětlivá odpověď organismu na přítomnost infekce. Dysfunkce myokardu jako součást multiorgánového selhání postihuje až 2/3 pacientů v těžké sepsi. Škála funkčních změn je kontinuální od izolované a lehké poruchy relaxace komor až po kombinovanou těžkou biventrikulární dysfunkci, imitující až obraz kardiogenního šoku. Typickým nálezem při hodnocení septické myokardiální dysfunkce (SMD) echokardiografickými metodami je pokles ejekční frakce (EF) s dilatací komor, tedy zvýšením end-diastolického objemu (EDV). Důležitým prognostickým znamením je dynamika dysfunkce myokardu v prvních dnech rozvoje sepsy. U přeživších pacientů dochází obvykle 7.–10. den od manifestace septického šoku k normalizaci kardiálních funkcí. Lze tedy spekulovat, že rozvoj určitého typu SMD, jako dočasný ochranný kompenzační mechanismus, může být pro organismus z hlediska přežití výhodný. V patogenetice SMD byla popsána řada mechanismů. Předpokládá se dysfunkce endotelu s navazující poruchou mikrocirkulace a mitochondriální dysfunkcí, významnou roli hraje kardiodepresivní vliv cirkulujících faktorů, především endotoxinu, TNF, interleukinů.

Klíčová slova: sepsi – myokardiální dysfunkce – endotel – cytokiny – NO – mitochondrie – mikrocirkulace

Myocardial dysfunction in sepsis – definition and pathogenetic mechanisms

Summary: Sepsis is considered to be the major cause of morbidity and mortality of patients hospitalised in intensive care. It's defined as a systemic inflammatory response of organism to infection. Incidence of myocardial dysfunction in studies with severe sepsis patients is up to two thirds of patients. Cardiac dysfunction shows a continuum from isolated and mild diastolic dysfunction to combined severe diastolic and systolic failure of both ventricles mimicking even cardiogenic shock in some patients. Typical features of septic myocardial dysfunction (SMD) are decrease in ejection fraction (EF) with dilatation of ventricles, e. g. increase in end-diastolic volume (EDV). Reversibility of myocardial dysfunction during a period from 7 to 10 days in survivors is other typical manifestation of SMD. Hence, one can speculate that development of such a type of SMD as a temporary protective compensatory mechanism could be advantageous for of an individual patient. A large body of evidence about mechanisms of SMD was described; endothelial dysfunction with consequent microcirculatory and mitochondrial dysfunction and role of circulating factors are considered to be the most important.

Key words: sepsis – myocardial dysfunction – endothelium – cytokines – NO – mitochondria – troponin – BNP

Úvod

Podle epidemiologických studií je sepsi hlavní příčinou morbiditu a mortality pacientů hospitalizovaných na pracovištích intenzivní péče. Každý rok je ve Spojených státech amerických zaznamenáno 750 000 případů těžké sepsy a následných 210 000 úmrtí. V Evropě se dle studie SOAP III (Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients) sepsi vyskytne u asi 35% pacientů v průběhu jejich pobytu na jednotce intenzivní péče. I přes určité pokroky v terapii se mortalita pacientů s těžkou sepsí pohybuje mezi 20 a 70% v závislosti na věku pacienta, asociované patologii a počtu selhávajících orgánů [1–3].

Sepsi představuje komplex imunologických, metabolických a kardiovaskulárních změn vyplývajících z dysregu-

lace antimikrobiálních mechanismů, které za normálních okolností hostitele chrání. Jde ve své podstatě o nezastupitelný obranný mechanismus, jehož cílem je eliminace infekce a zabránění jejímu šíření. Za určitých okolností však může dojít k propagaci zánětlivé reakce i na místa původně nepostižená infekčním inzultem, k rozvoji orgánové dysfunkce a v konečném důsledku k ireverzibilní poruše integrity orgánových funkcí následované smrtí nemocného [4–5]. Pojem sepsi je tedy označována systémová zánětlivá reakce organismu na přítomnost infekce.

Charakteristika myokardiální dysfunkce v sepsi

Postižení kardiovaskulárního systému, projevující se hypotenzí a nízkým srdeč-

ním výdejem, je jedním ze základních a nejčastějších terapeutických problémů u septických pacientů. Např. dle studie SOAP III [3] je kardiovaskulární systém poškozen u více než 60% pacientů s těžkou sepsí, s mortalitou asi 42%.

Septický šok tradičně dělíme do dvou fází. **Časná, hyperdynamická fáze** je charakterizována teplou periferií, nízkou systémovou vaskulární rezistencí (SVR) a vysokým srdečním výdejem (CO – Cardiac Output) [6]. U některých pacientů, zejména u těch s neadekvátní tekutinovou resuscitací, stav progreduje do **pozdí, hypodynamické fáze**, v níž jsou dominantními klinickými znaky studená periferie, vzestup SVR a nízký srdeční výdej [7,8]. Přestože u pacientů v hyperdynamické fázi šoku nacházíme vysoký CO, je stav myokardu

při podrobnějším zkoumání mnohem složitější. Pro technické limitace bylo do 80. let minulého století možné rutinně měřit CO jen pomocí metody transpulmonární termodiluce a vzhledem ke zvýšeným hodnotám nebylo na eventuelní dysfunkci pomýšleno. Až Calvin et al za použití izotopové ventrikulografie pozorovali zvýšení end-diastolického objemu levé komory (LVEDV) a snížení její ejekční frakce (LV EF) u pacientů v sepsi. Přesto ve své době konstatovali, že porucha myokardiální kontraktility není hlavní charakteristikou časně fáze sepse. Fenomén „septické myokardiální dysfunkce“ (SMD) byl poprvé popsán až Parkerovou et al. Pomocí radionuklidové ventrikulografie a PAC (Pulmonary Artery Catheter, Swan-Ganzův katétr) pozorovali reverzibilní pokles LV EF pod 40% u přežívajících pacientů se septickým šokem. Naproti tomu u nikoho ze zemřelých nebyl takto významný pokles pozorován. Redukovaná LV EF byla pozorována u 50% pacientů v septickém šoku, a dokonce 25% pacientů bez šokových známek mělo významně redukovanou LV EF [9]. Přežívající měli díky podstatně zvýšenému LVEDV i end-systolickému objemu levé komory (LVESV) normální tepový objem (SV – Stroke Volume) navzdory snížené LV EF. Tyto změny přetrvávaly asi 4 dny a normalizovaly se mezi 7. a 10. dnem od začátku septického šoku. Studie zaměřené na pravostranné srdeční oddíly prokázaly podobné změny. Pokles ejekční frakce pravé komory (RVEF), redukce její kontraktility a vzestup end-diastolického objemu pravé komory (RVEDV) probíhá nezávisle na tlakových změnách v a. pulmonalis (PAP – Pulmonary Artery Pressure) a plicní vaskulární rezistenci (PVR – Pulmonary Vascular Resistance). Autoři svou práci uzavřeli konstatováním, že zvýšený afterload pravé komory není dominantní příčinou dysfunkce pravé komory v septickém šoku. Popisované změny byly opět reverzibilní a normalizovaly se rovněž mezi 7. a 10. dnem od začátku sepse. K normalizaci však docházelo jenom u těch nemocných, kteří

ataku přežili [10]. Na základě výše uvedených fakt vznikla hypotéza protektivního efektu SMD v průběhu sepse.

Díky technologickému pokroku využily další studie k hodnocení vlastností myokardu v sepsi také transtorakální (TTE) a transezofageální echokardiografii (TEE). Autoři zjistili pokles LV EF o více než 50% u přibližně poloviny pacientů s těžkou sepsí a septickým šokem. Poallert na základě monitorace pomocí PAC a TEE zjistil, že změny v septickém myokardu se kontinuálně pohybují od diastolické dysfunkce až k diastolickému a systolickému selhání komor imitujícímu obraz kardiogenního šoku [11]. Nedávno Vieillard-Baron a jeho skupina sledovali 67 pacientů v septickém šoku, kteří měli negativní kardiální anamnézu. Monitorace byla prováděna pomocí TEE a za systolickou dysfunkci levé komory (LV – left ventricle) byla považována LV EF menší než 45%. Pokles LV EF byl pozorován u 40 ze 67 pacientů (tj. u 60%). Dysfunkce byla navíc částečně korigovatelná kombinací dobutaminu a noradrenalinu nebo adrenalinem. Podstatné opět bylo, že pokles LV EF byl reverzibilní, a navíc nebyl spojen s horší prognózou [12].

Patogenetické mechanismy

Na základě výzkumu u lidí a experimentů na zvířecích modelech je k dispozici mnoho poznatků týkajících se dílčích mechanismů myokardiálních změn v sepsi. Etiologie SMD je ale velmi komplexní a přesné mechanismy zodpovědné za depresi kardiálních funkcí zůstávají stále nejasné. Dominantní roli však hrají cirkulující faktory s následnou poruchou mikrocirkulace a mitochondriální dysfunkcí.

Koronární mikrocirkulace v sepsi

První úvahy o myokardiální depresi v sepsi byly založeny na hypotéze globální myokardiální ischemie. Tento předpoklad vycházel z výsledků studia animálních modelů endotoxinového šoku, které přesvědčivě ukazovaly na globální myokardiální ischemii [13].

Postupně se však ukázalo, že model zvířecího endotoxinového šoku neodpovídá průběhu sepse u lidí a není vhodný ke studiu SMD. Následně např. Hotchkiss et al neprokázali známky buněčné hypoxie na srdcích septických potkanů [14]. Studie využívající nukleární magnetickou rezonanci u pacientů v septickém šoku shodně detekovaly normální hladinu vysokoenergetických fosfátů v myokardu. Pacienti v sepsi měli dokonce luxusní koronární průtok se sníženou A-V diferencí kyslíku a s nulovou produkcí laktátu v samotném srdci [15]. Globální ischemie se změnami v makrocirkulaci není tedy charakteristickým znakem myokardu v sepsi.

Mikrocirkulace v septickém myokardu

Naproti tomu na mikroskopické úrovni lze v septickém myokardu pozorovat zásadní změny. V experimentu, po podání endotoxinu, byla v myokardu psů pozorována výrazná heterogenita mikrocirkulace s edémem endoteliálních buněk a vznikem neokluzivních depozit fibrinu. Následný edém kardiomyocytů vznikl na podkladě zánětem ovlivněné cévní permeability zhoršoval myokardiální poddajnost (compliance), a tím i funkci srdce jako celku, kvůli úzké spolupráci endoteliálních buněk a kardiomyocytů. Aktivace endotelových buněk na jedné straně vede ke zvýšené produkci NO (nitric oxide, oxid dusnatý), endotelinu a prostaglandinů, které parakrinně působí na kardiomyocyty, na straně druhé aktivované kardiomyocyty ovlivňují endoteliální bariérovou funkci a umožňují transendoteliální migraci neutrofilů do intersticia myokardu [16,17].

Metabolické a ultrastrukturální změny

Při histologickém vyšetření myokardu zemřelých pacientů i experimentálních zvířat s indukovanou sepsí byla nalezena kumulace lipidů a glykogenu v kardiomyocytech. Dalším pozoruhodným výsledkem těchto studií byla neshoda mezi histologickým nálezem a tíží orgánové dysfunkce. Rozsah nekrózy či apoptózy buněk v srdci (ale i v ledvinách, játrech a plicích) byl rela-

tivně malý a nekorespondoval se závažností klinického nálezu [5]. U septických pacientů s rozvinutou SMD byly tedy histologickými metodami nalezeny pouze minimální změny. Morfologický korelát SMD bude tedy třeba hledat na ultrastrukturální úrovni.

Dysfunkce myofibril

Funkce kontraktálního aparátu úzce souvisí s intracelulární homeostázou kalcia (Ca^{2+}). Depolarizace povrchové membrány spouští kontrakci kardiomyocytů. Depolarizační signál se přenáší na sarkoplazmatické retikulum (SR), dochází k uvolnění kalcia a k aktivaci kontraktálních proteinů. Endotoxin a cytokiny blokují L- Ca^{2+} kanálů SR v izolovaných kardiomyocytech septických potkanů, což následně vede k poklesu intracelulární koncentrace Ca^{2+} v systole. Tyto abnormality vedou k signifikantnímu snížení kontraktility [18]. Zpětné vychytávání Ca^{2+} v průběhu diastoly též klesá. U pacientů, kteří na septický šok zemřeli, byla navíc pozorována partiální disrupce myofilament, vzniklá pravděpodobně na podkladě vystupňované aktivity metaloproteináz. Tyto enzymy mohou degradovat kontraktilní aparát, ale i cytoskelet. Poškození kontraktálního aparátu a snížená senzitivita myofibril vůči Ca^{2+} se podílejí na myokardiální depresi v sepsi [17].

Mitochondriální dysfunkce

U septických pacientů je zpočátku potřeba kyslíku (VO_2) a hladina bazálního metabolismu zvýšená, ale s rozvojem orgánové dysfunkce a s progresí septického šoku oba parametry klesají. Prolongovaná sepsi je provázena stoupající tenzí O_2 ve tkáních, což navíc koreluje se závažností onemocnění. Z toho vyplývá, že hlavní charakteristikou rozvinuté sepsi s MOF je snížená utilizace O_2 mitochondriemi, tj. mitochondriální dysfunkce [15,17]. Je stále jasnější, že závažnost myokardiální dysfunkce, ale i mortalita korelují s tíží mitochondriální dysfunkce. Kardiomyocyty pacientů a septických zvířat vykazují ultrastrukturální mito-

chondriální poškození a bioenergetické abnormality [19]. Redukovaná konzumpce O_2 , způsobená poklesem aktivity mitochondriálních enzymů elektronového transportního řetězce, byla u zvířat popsána v pozdní fázi sepsi. Jedním ze základních mechanismů je inhibiční efekt volných kyslíkových radikálů (ROS – Reactive Oxygen Species) a reaktivního dusíku na oxidativní fosforylaci a produkci ATP. Byly popsány abnormality na různých místech dýchacího řetězce. Např. skupina kolem Mervyna Singera odhalila defekt komplexu I, na němž začíná elektronový transport [20]. Levy et al se zaměřili na komplex IV – cytochromoxidázu, která je naopak terminální oxidázou dýchacího řetězce a přenáší elektrony z cytochromu c na molekulu O_2 za vzniku vody [21]. Porucha v aktivitě cytochromoxidázy může přerušit oxidativní fosforylaci, zhoršit utilizaci kyslíku, a vést tak k orgánové dysfunkci. Tento předpoklad byl ve výše uvedené práci podložen zjištěním, že inhibice cytochromoxidázy azidem a kyanidem způsobuje hypokontraktilitu kardiomyocytů s následnou depresí kardiálních funkcí.

V průběhu sepsi se na jedné straně vyskytuje zvýšená produkce superoxidového radikálu (O_2^-) a oxidu dusnatého (NO) spolu s nedostatkem antioxidantů přítomných v mitochondriích. Mitochondriální DNA je navíc vnímavější na poškození indukované endotoxinem než jaderná DNA. Na druhé straně však byla v experimentu na zvířeti prokázána stimulace mitochondriální biogeneze v myokardu pomocí ROS [22]. Dalším mechanismem podporujícím vznik mitochondriální dysfunkce je zvýšená exprese mitochondriálních „rozpojovacích proteinů“ (UCP – Uncoupling Proteins). UCP tvoří komplex proteinů (UCP 1 až 5), které odpojují fosforylaci od oxidace. Přebytečná energie je uvolněna ve formě tepla. Např. UCP-1 (thermogenin) je za fyziologických podmínek spojený s produkcí tepla v hnědé tukové tkáni. Role UCP-2 a UCP-3 nalezených v lidském srdci je méně jasná, zejména

v průběhu sepsi. UCP navíc snižují tvorbu ROS, což naopak oxidační stres snižuje [23]. Také proteiny tepelného šoku (HSP – Heat Shock Proteins) lokalizované nejen v mitochondriích chrání za stresových podmínek důležité proteinové struktury a funkce. Jejich záměrná aktivace u septických potkanů redukuje dysfunkci mitochondrií v myokardu a snižuje mortalitu [24].

V rozvoji mitochondriální dysfunkce hrají důležitou roli proteinové póry MPTP (Mitochondrial Permeability Transition Pore) zprostředkující přechodnou permeabilitu mitochondrií. Jsou v místech, kde dochází ke styku vnitřní a vnější mitochondriální membrány. Za patologických okolností, jako je sepsi, trauma nebo ischemie, dochází k jejich otevření, což je spojeno se zduřením matrix mitochondrií, rozpojením respiračního řetězce (od tvorby ATP), kolapsem membránového potenciálu (protonového gradientu), efluxem kalcia a uvolněním malých proteinů jako cytochromu c s následnou aktivací kaspázové kaskády, která spustí programovanou smrt buněk – apoptózu [19,25]. Přítomnost apoptózy v kardiomyocytech byla pozorována v experimentálním modelu dilatární ischemické kardiomyopatie, popáleninového traumatu a sepsi [26]. MPTP jsou specifické, vysoce vodivé kanály, jejichž složitá molekulární struktura je zatím známa jen částečně. Klíčové strukturální komponenty tohoto komplexu jsou adeninnukleotidová translokáza (ANT), proteinový transportér vnitřní (Tim) a vnější (Tom) mitochondriální membrány, cyklophilin D v matrix a napětově-dependentní aniontový kanál (VDAC – Voltage-Dependent Anion Channel) ve vnější mitochondriální membráně. Experimentální inhibicí MPTP (Cyklosporin A, Bcl-2) bylo dosaženo zlepšení mitochondriální funkce v septickém srdci myši a zlepšení orgánové dysfunkce a přežívání [19].

Autonomní deregulace

Po aplikaci endotoxinu v krysím modelu vede následná přímá β -adreno-

receptorová stimulace k redukci kontraktility a snížené buněčné akumulaci cAMP (cyklický adenosin mono-fosfát) v porovnání s fyziologickým stavem. Pokud se ale obejde β -adrenoreceptorový komplex a působí se přímo na adenylátcyklázu (forskolinem), kontraktilní funkce není endotoxinem ovlivněna [27]. Předpokládá se tedy poškození systému β -adrenoreceptor-adenylátcykláza endotoxinem.

Bylo zjištěno, že hladiny katecholaminů v sepsi jsou zvýšené [28]. Tento fakt jistě souvisí se sníženou expresí srdečních β -receptorů (down-regulací). Dle dalších referencí mohou být β -receptory také inaktivovány přítomností superoxidového radikálu [29]. Klinické studie potvrzují, že dávky beta-mimetik, nutné k podpoře oběhu, musí být často během prvních 24 hod terapie až zdvojnásobeny. Tento efekt navíc nepozorujeme u léčiv se slabou β -agonistickou aktivitou jako např. dopamin. Vysoké hladiny katecholaminů tedy v séru pacientů se sepsí vyvolávají desenzibilizaci β -adrenoreceptorů a tím – spolu s inhibičním účinkem endotoxinu a ROS – jsou zodpovědné za sníženou kontraktilitu myokardu v septickém šoku [30,31].

Úloha cirkulujících faktorů

Endotoxin (nebo také lipopolysacharid – LPS)

Tato obvyklá komponenta stěny gram-negativních bakterií podaná lidem vyvolává hemodynamické změny typické pro septický šok a hladina endotoxinu pak koreluje se stupněm myokardiální dysfunkce [32]. Endotoxinem indukované ovlivnění myokardu závisí na přítomnosti TLR receptorů (Toll-Like Receptors) a CD 14 (Cluster of Differentiation). TLR-4 musí být přítomný na makrofázích a na neutrofilech, aby došlo k následné dysfunkci myocytů v průběhu endotoxemie [33]. Přítomnost TLR-2 je nevyhnutelná při vzniku myokardiální dysfunkce při gram-pozitivní sepsi [34]. Endotoxemie ale není detekovatelná u všech pacientů se septickým šokem. Navíc, na základě prodlouženého trvání myokardiální dys-

funkce, nemůžeme LPS považovat za jedinou substanci zodpovědnou za depresi kardiálních funkcí v sepsi. V experimentálním modelu dochází po aplikaci dexametazonu k zablokování endotoxinem indukované kontraktilní dysfunkce. To ukazuje na nepřímou toxicitu endotoxinu, zprostředkovanou sekundárně přes steroid-senzitivní mechanismy, jako je indukce Ca^{2+} -dependntní NOS (Nitric Oxide Synthase) nebo stimulace uvolnění cytokinů [35].

Cytokiny

Parillo et al poukázali na přítomnost cirkulujícího faktoru snižujícího funkci myokardu (Myocardial Depressant Factor) u lidí se septickým šokem. Sérum pacientů z akutní fáze onemocnění totiž signifikantně snižovalo kontrakci izolovaných kardiomyocytů potkanů. Tyto in vitro změny odpovídaly změnám LV EF u pacientů, jejichž sérum bylo testováno. Imunoabsorpce TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) a IL-1 β (Interleukin-1 β) ze séra pacientů pak vedla k poklesu depresivní aktivity séra na izolované kardiomyocyty potkanů. Opětná aplikace neupraveného séra pacientů vedla k opětnému snížení kontrakce izolovaných kardiomyocytů [36].

Ve skupině cytokinů sehrávají klíčovou roli TNF- α a IL-1 β . IL-6 byl prokázán jako hlavní mediátor myokardiální dysfunkce u dětí s meningokokovým septickým šokem [37].

TNF

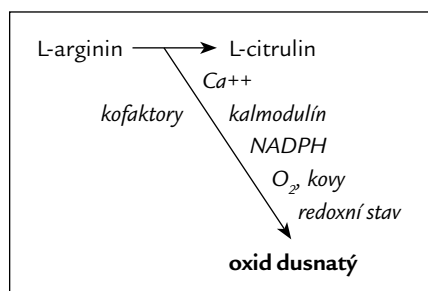
TNF, jeden z hlavních faktorů prozánětlivé odpovědi hostitele na infekci, je včasným mediátorem endotoxinem indukovaného šoku a sehrává důležitou roli v jeho patogenезi. TNF- α je tvořen především v makrofázích. Četné studie prokázaly tvorbu TNF- α v kardiomyocytech jako odpověď na sepsi, zvýšené hladiny TNF- α korelovaly se snížením srdeční kontraktility a relaxace [38]. Některé z těchto vlivů mohou být potenciálně výhodné, ochraňující myokard před patofyziologickým stresem. Expres genu pro TNF- α není v srdci

konstituční, ale je dvojnásobně zvýšena při stresových stimulech. Současná stimulace kardiomyocytů prostřednictvím TNF- α indukuje zvýšenou expresi HSP (27 a 72 kDa), které jsou pokládány za důležité při ochraně a následné reparaci tkání. Odpověď hostitele na infekci zahrnuje také syntézu mnoha přirozených antagonistů TNF- α , jako TNF-vázcí proteiny 1 a 2 (TNF-BP – TNF-Binding Protein) a solubilní TNF- α receptor. Aplikace solubilního TNF- α receptoru v experimentu dokáže zvrátit indukovanou myokardiální depresi v izolovaných myocytech [39]. Z toho plyne předpoklad současné abnormální regulace aktivity TNF- α v patogenезi myokardiální dysfunkce. Koncentrace TNF- α dosahuje vrcholu za 90 min až 2 hod po aplikaci endotoxinu. Má biologický poločas asi 30 min, je degradován v játrech, gastrointestinálním traktu a ledvinách. Účinkuje prostřednictvím receptorů TNFR-1 a TNFR-2 (TNF-Receptor). Imunitní reakce po rozpoznání jednotlivých struktur mikroorganismů je zahájena produkcí TNF- α a IL-1 aktivovanými makrofágy a T-lymfocyty. Tyto tzv. primární mediátory jsou zodpovědné za uvolnění dalších mediátorů sekundárních, které znásobují inflama-torní odpověď [40,41].

IL-1 sehrává klíčovou roli v systémové imunitní odpovědi v sepsi a septickém šoku. Je syntetizován monocyty, makrofágy a neutrofiley. IL-1 působí negativně inotropně a snižuje kontraktilitu myokardu stimulací NOS [42]. Další prozánětlivý cytokin důležitý v patogenезi sepse je IL-6. Je produkován různými buňkami (monocyty/makrofágy, endoteliální buňky, fibroblasty) jako odpověď na stimulaci endotoxinem, TNF- α a IL-1 [4,43]. Dalším cytokinem je MMIF, který se také podílí na rozvoji myokardiální dysfunkce [44,45].

Oxid dusnatý (NO)

Oxid dusnatý (NO) je malá, vysoce reaktivní molekula s biologickým poločasem několik sekund. Je produkována ve všech typech buněk srdce. Četná klinická a experimentální data ukazují na



Obr. 1. NO je syntetizován ze semi-esenciální aminokyseliny L-argininu pomocí tří izoform NOS za přítomnosti různých kofaktorů [48].

významnou úlohu endogenního vazodilatátoru oxidu dusnatého v procesu myokardiální dysfunkce [46]. NO je syntetizován ze semi-esenciální aminokyseliny L-argininu pomocí tří izoform NOS za přítomnosti různých kofaktorů (obr. 1).

Za fyziologických podmínek je NO tvořený konstitutivními enzymy (cNOS = NOS-1,3) exprimovanými hlavně v endotelových buňkách (eNOS) a neuronech (nNOS), ale i v jiných buňkách – myocytech a buňkách endokardu [47]. Za stresových podmínek, ke kterým patří i seps, dochází indukci indukibilní NOS (iNOS nebo NOS-2) k produkci velkého množství NO v endoteliálních buňkách, v buňkách hladké svaloviny cév, v endokardu a makrofázích [7]. To vede u septických pacientů k poklesu vaskulárního tonu a reaktivity na vazopresory [48,49]. Za bazálních podmínek je role NO v regulaci myokardiální kontraktility malá. Chybějící efekt NO na myokardiální kontraktilitu za bazálních podmínek vysvětlují studie, které ukazují na slabou imunoaktivitu NOS v dospělých kardiomyocytech nebo buňkách hladké svaloviny v této situaci. Expozice myocytů cytokinům nebo endotoxinu vede díky zvýšené syntéze indukibilní izoformy NOS ke kontraktilní dysfunkci.

Oxid dusnatý je dále zodpovědný za přímé působení na vaskulární tonus, depresi mitochondriální respirace a další uvolnění prozánětlivých cytokinů [50]. Jelikož je NO hlavním mediátorem tonu buněk hladké svaloviny, jeho role ve vzniku výrazné systémové

vazodilatace v septickém šoku je logická. Paradoxně, úloha NO v patogenetice myokardiální dysfunkce v sepsi je méně jasná, ale potenciální mechanismy existují. NO stimuluje enzym guanylátcyklázu zodpovědnou za konverzi guanozin trifosfátu (GTP) na 3'5'-cyklický guanozin monofosfát (cGMP). V kardiomyocytech cGMP inhibuje β -adrenergně stimulovaný zvýšený pomalý tok kalcia do buněk a redukuje afinitu kalcia ke kontraktilnímu aparátu. NO redukuje i množství cAMP cestou fosfodiesterázy a alteruje aktivitu proteinkinázy a L-typu kalciových kanálů [51]. Kromě těchto přímých nepříznivých efektů na myokardiální kontraktilitu NO inhibuje i mitochondriální respiraci, a tím produkci adenosin trifosfátu (ATP) v myokardu. Poškození buněk může nastat i po reakci s reaktivními formami kyslíku za vzniku toxického peroxynitritu. Při vysokých koncentracích vede k apoptóze kardiomyocytů. NO a peroxynitrit (ONOO⁻) mohou reagovat se železem a thiol obsahujícími proteiny (např. enzymy) a modulovat jejich funkci reverzibilně nebo ireverzibilně [52]. Experimentální data tedy jasně potvrzují úlohu NO v poklesu kontraktility izolovaných kardiomyocytů, izolovaného papilárního svalu a srdce.

Vliv NO na myokardiální funkce není však jen depresivní. Zachování genu NOS-2 v průběhu evoluce ukazuje, že tento adaptivní typ odpovědi na sepsi může být pro myokard výhodný. Selektivní inhibice NOS-2 zvyšuje konzumpci kyslíku u selhávajícího srdce psů [53]. NO také indukuje koronární a systémovou vazodilataci, a tak podporuje zásobení myokardu krví a snižuje afterload. Pravděpodobně zvyšuje i poddajnost komor, a umožňuje tak septickému srdci snadnější plnění během diastoly. NO a peroxynitrit mohou inhibicí elektronového transportního řetězce snižovat produkci superoxidu. NO může dokonce fungovat jako scavenger (zametáč) volných radikálů a předcházet vzniku často toxičtějších forem volných kyslíkových radikálů [54]. Je-li platná

hypotéza, že orgánové selhání je spojené s mitochondriálním poškozením, proces uzdravení bude podmíněn obnovou nových aktivních mitochondriálních proteinů, tzv. mitochondriální biogeneze. Tento proces bývá spouštěn oxidem dusnatým [55].

Práce byla podpořena grantem IGA MZČR NR9297-3.

Literatura

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303–1310.
2. Martin GS, Mannino DM, Eaton S et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546–1554.
3. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34: 344–353.
4. Gupta A, Brahmabhatt S, Kapoor R et al. Chronic peritoneal sepsis: myocardial dysfunction, endothelin and signaling mechanisms. *Front Biosci* 2005; 10: 3183–3205.
5. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348: 138–150.
6. Waisbren BA. Bacteremia due to gram-negative bacilli other than the *Salmonella*; a clinical and therapeutic study. *AMA Arch Intern Med* 1951; 88: 467–488.
7. Belcher E, Mitchell J, Evans T. Myocardial dysfunction in sepsis: no role for NO? *Heart* 2002; 87: 507–509.
8. Maeder M, Fehr T, Rickli H et al. Sepsis-associated myocardial dysfunction: diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides. *Chest* 2006; 129: 1349–1366.
9. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984; 100: 483–490.
10. Parker MM, McCarthy KE, Ognibene FP et al. Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest* 1990; 97: 126–131.
11. Poelaert J, Declercq C, Vogelaers D et al. Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Med* 1997; 23: 553–560.
12. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C et al. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36: 1701–1706.
13. Hinshaw LB, Archer LT, Spitzer JJ et al. Effects of coronary hypotension and en-

- dotoxin on myocardial performance. *Am J Physiol* 1974; 227: 1051–1057.
14. Hotchkiss RS, Rust RS, Dence CS et al. Evaluation of the role of cellular hypoxia in sepsis by the hypoxic marker 18F-fluoromisonidazole. *Am J Physiol* 1991; 261: R965–R972.
 15. Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM et al. The coronary circulation in human septic shock. *Circulation* 1986; 73: 637–644.
 16. Mebazaa A, De Keulenaer GW, Paqueron X et al. Activation of cardiac endothelium as a compensatory component in endotoxin-induced cardiomyopathy: role of endothelin, prostaglandins, and nitric oxide. *Circulation* 2001; 104: 3137–3144.
 17. Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 2007; 35: 1599–1608.
 18. Zhu X, Bernecker OY, Manohar NS et al. Increased leakage of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} contributes to abnormal myocyte Ca^{2+} handling and shortening in sepsis. *Crit Care Med* 2005; 33: 598–604.
 19. Larche J, Lancel S, Hassoun SM et al. Inhibition of mitochondrial permeability transition prevents sepsis-induced myocardial dysfunction and mortality. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 377–385.
 20. Brealey D, Karyampudi S, Jacques TS et al. Mitochondrial dysfunction in a long-term rodent model of sepsis and organ failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286: R491–R497.
 21. Levy RJ, Deutschman CS. Cytochrome c oxidase dysfunction in sepsis. *Crit Care Med* 2007; 35 (9 Suppl): S468–S475.
 22. Suliman HB, Welty-Wolf KE, Carraway M et al. Lipopolysaccharide induces oxidative cardiac mitochondrial damage and biogenesis. *Cardiovasc Res* 2004; 64: 279–288.
 23. Murray AJ, Anderson RE, Watson GC et al. Uncoupling proteins in human heart. *Lancet* 2004; 364: 1786–1788.
 24. Hotchkiss R, Nunnally I, Lindquist S et al. Hyperthermia protects mice against the lethal effects of endotoxin. *Am J Physiol* 1993; 265: R1447–R1457.
 25. Das DK, Maulik N. Mitochondrial function in cardiomyocytes: target for cardioprotection. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005; 18: 77–82.
 26. Carlson DL, Horton JW. Cardiac molecular signaling after burn trauma. *J Burn Care Res* 2006; 27: 669–675.
 27. Wu LL, Yang SL, Yang RC et al. G protein and adenylate cyclase complex-mediated signal transduction in the rat heart during sepsis. *Shock* 2003; 19: 533–537.
 28. Annane D, Trabold F, Sharshar T et al. Inappropriate sympathetic activation at onset of septic shock: a spectral analysis approach. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 458–465.
 29. Macarthur H, Westfall TC, Riley DP et al. Inactivation of catecholamines by superoxide gives new insights on the pathogenesis of septic shock. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 9753–9758.
 30. Bohm M, Kirchmayr R, Gierschik P et al. Increase of myocardial inhibitory G-proteins in catecholamine-refractory septic shock or in septic multiorgan failure. *Am J Med* 1995; 98: 183–186.
 31. Schmidt HB, Werdan K, Muller-Werdan U. Autonomic dysfunction in the ICU patient. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7: 314–322.
 32. Kumar A, Bunnell E, Lynn M et al. Experimental human endotoxemia is associated with depression of load-independent contractility indices: prevention by the lipid analogue E5531. *Chest* 2004; 126: 860–867.
 33. Tavenor SA, Long EM, Robbins SM et al. Immune cell Toll-like receptor 4 is required for cardiac myocyte impairment during endotoxemia. *Circ Res* 2004; 95: 700–707.
 34. Knuefermann P, Sakata Y, Baker JS et al. Toll-like receptor 2 mediates *Staphylococcus aureus*-induced myocardial dysfunction and cytokine production in the heart. *Circulation* 2004; 110: 3693–3698.
 35. Reilly AM, Sun X, Williams DA et al. Dexamethasone inhibits endotoxin-induced changes in calcium and contractility in rat isolated papillary muscle. *Cell Calcium* 1999; 26: 1–8.
 36. Parrillo JE, Burch C, Shelhamer JH et al. A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. Septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. *J Clin Invest* 1985; 76: 1539–1553.
 37. Pathan N, Hemingway CA, Alizadeh AA et al. Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock. *Lancet* 2004; 363: 203–209.
 38. Meng X, Ao L, Meldrum DR et al. TNF- α and myocardial depression in endotoxemic rats: temporal discordance of an obligatory relationship. *Am J Physiol* 1998; 275: R502–R508.
 39. Kadokami T, McTiernan CF, Kubota T et al. Effects of soluble TNF receptor treatment on lipopolysaccharide-induced myocardial cytokine expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: H2281–H2291.
 40. Piper RD. Myocardial dysfunction in sepsis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25: 951–954.
 41. Sharma AC. Sepsis-induced myocardial dysfunction. *Shock* 2007; 28: 265–269.
 42. Dinarello CA. Interleukin-1 β . *Crit Care Med* 2005; 33 (12 Suppl): S460–S462.
 43. Reinhart K, Bayer O, Brunkhorst F et al. Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30 (5 Suppl): S302–S312.
 44. Calandra T, Echtenacher B, Roy DL et al. Protection from septic shock by neutralization of macrophage migration inhibitory factor. *Nat Med* 2000; 6: 164–170.
 45. Chagnon F, Metz CN, Bucala R et al. Endotoxin-induced myocardial dysfunction: effects of macrophage migration inhibitory factor neutralization. *Circ Res* 2005; 96: 1095–1102.
 46. Fernandes CJ Jr., Akamine N, Knobel E. Myocardial depression in sepsis. *Shock* 2008; 30 (Suppl 1): 14–17.
 47. Massion PB, Moniotte S, Balligand JL. Nitric oxide: does it play a role in the heart of the critically ill? *Curr Opin Crit Care* 2001; 7: 323–336.
 48. Price S, Anning PB, Mitchell JA et al. Myocardial dysfunction in sepsis: mechanisms and therapeutic implications. *Eur Heart J* 1999; 20: 715–724.
 49. Steendijk P. The role of inducible nitric oxide synthase in the evolution of myocardial (dys)function during resuscitated septic shock: the missing loop. *Crit Care Med* 2006; 34: 545–547.
 50. Flierl MA, Rittirsch D, Huber-Lang MS et al. Molecular events in the cardiomyopathy of sepsis. *Mol Med* 2008; 14: 327–336.
 51. Hare JM, Loh E, Creager MA et al. Nitric oxide inhibits the positive inotropic response to beta-adrenergic stimulation in humans with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1995; 92: 2198–2203.
 52. Schulz R, Dodge KL, Lopaschuk GD et al. Peroxynitrite impairs cardiac contractile function by decreasing cardiac efficiency. *Am J Physiol* 1997; 272: H1212–H1219.
 53. Chen Y, Traverse JH, Du R et al. Nitric oxide modulates myocardial oxygen consumption in the failing heart. *Circulation* 2002; 106: 273–279.
 54. Wink DA, Hanbauer I, Krishna MC et al. Nitric oxide protects against cellular damage and cytotoxicity from reactive oxygen species. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 9813–9817.
 55. Nisoli E, Clementi E, Paolucci C et al. Mitochondrial biogenesis in mammals: the role of endogenous nitric oxide. *Science* 2003; 299: 896–899.

MUDr. Katarína Muriová

www.fnbrno.cz

e-mail: turbo_plum@yahoo.com

Doručeno do redakce: 21. 10. 2009

Přijato po recenzi: 25. 1. 2010