


REVIEW

Catecholamines for inflammatory shock: a Jekyll-and-Hyde conundrum



Davide Tommaso Andreis^{1,2*}  and Mervyn Singer¹

Катехоламины при воспалительном шоке: загадка почище истории доктора Джекилла и мистера Хайда.

**Перевод В. Д. Охотника, ординатора кафедры анестезиологии и
реаниматологии ФПК и ППС ДВГМУ**



Катехоламины при воспалительном шоке: загадка почище истории доктора Джекилла и мистера Хайда.

Davide Tommaso Andreis and Mervyn Singer

Резюме:

Катехоламины являются эндогенными нейромедиаторами и гормонами. Они участвуют в поддержании гомеостаза, незамедлительно отвечая на любой стресс-фактор. Их синтетические аналоги являются общепринятой основой лечения шоковых состояний для противодействия угнетению миокарда и/или вазоплегии. Эти явления, связанные друг с другом, вносят значительный вклад в уменьшение чувствительности адренорецепторов и нарушение передачи адренергических импульсов, что происходит вследствие гипореактивности кардиомиоцитов и сосудистого эндотелия. Катехоламины преимущественно используются в дозах, превышающих физиологические для того, чтобы преодолеть эти патологические последствия. Однако, эти адренергические вещества могут оказывать прямой повреждающий эффект на органы и обладают множественными «бьющими мимо цели» биологическими эффектами, влияющими на иммунный ответ, процессы метаболизма, коагуляцию крови, большинство из которых нельзя установить или зарегистрировать у постели больного. Такие пагубные последствия могут отрицательно повлиять на исходы лечения пациентов. Данный обзор исследует возможные свести с ума из-за своих противоречий (а-ля «доктор Джекилл и мистер Хайд») свойства катехоламинов, характерные для критического состояния, так как хотя они и необходимы для выживания, но в то же время пагубны в своём избытке. Эта статья также охватывает физиологию катехоламинов, плейотропные эффекты катехоламинов, действующие на различные системы органов и метаболические реакции, происходящие в организме, а также возможные варианты гемодинамической поддержки и адренергической модуляции у больных, находящихся в критическом состоянии.

Ключевые слова: Катехоламины, Адреналин, Норадреналин, Физиология, Патофизиология, Критическое состояние, Сепсис.

Влияние воспалительного шока на сердечно-сосудистую систему.

Узнавание клеткой патоген-ассоциированных молекулярных фрагментов (PAMPs – pathogen-associated molecular patterns) связанных с микроорганизмом и/или высвобождение внутриклеточных молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждением (DAMPs – damage-associated molecular patterns) из пострадавшей клетки, таких как: митохондрии, белки теплового шока и



внутриклеточные цитокины, запускают системный воспалительный ответ в организме человека [1]. Действительно, DAMPs действует на рецепторы, схожие с теми, которые распознают PAMPs [2,3]. Этот воспалительный ответ регулирует каскад многочисленных метаболических процессов в различных системах от иммунной до сердечно-сосудистой, от эндокринной до системы свёртывания крови, влияет на обмен веществ и энергии [4]. Когда воспаление становится чрезмерным и/или нарушается его регуляция, возникают макро- и микроциркуляторные расстройства [5]. Угнетение миокарда, чрезмерная вазодилатация и увеличение капиллярной «утечки», приводящие к гиповолемии и отёку тканей – всё это способно помешать доставке достаточного количества кислорода и субстрата, необходимого для метаболических потребностей клеток. Такое состояние будет усугубляться нарушением функционирования митохондрий, что вызовет далее нарушение выработки АТФ. Клетки могут защищать себя, снижая метаболическую активность для уменьшения риска активации «смертельных» для них путей метаболизма, но ценой понижения функциональности [7]. Поэтому «воспалительный» шок представляет собой не только отличительный признак сепсиса, но также и общий конечный путь метаболизма клеток при любой форме тяжёлой, затянувшейся гипоперфузии тканей или клеток.

Терапевтические воздействия, направленные на коррекцию микроциркуляторной и митохондриальной дисфункций в настоящее время развиты плохо, так что ведение больных с воспалительным шоком сосредоточено на лечении макроциркуляторных расстройств в то время, как проводится коррекция/устранение пускового фактора, лежащего в основе заболевания. На начальных этапах воспалительного шока часто развивается гиповолемия, обусловленная как внешними потерями, так и капиллярной утечкой. Однако, даже после возмещения объёма циркулирующей крови, пациенты зачастую остаются гемодинамически нестабильными, что обусловлено угнетением миокарда и вазоплегией.

Миокардиальная дисфункция является признаком обыкновённым для шоковых состояний. Установлено, что систолическая и диастолическая дисфункции встречаются у 50 и 25% пациентов соответственно [8, 9]. Увеличение уровней сывороточного тропонина и натрий-уретических пептидов [10, 11] означает повреждение миокарда и нарушение его функционирования, и то, и другое предвещает неблагоприятный исход заболевания. Миокардиальная дисфункция обычно обратима у больных, переживших сепсис, с незначительными или неочевидными отдалёнными последствиями для работы сердца [12]. В угнетение миокарда вносят свой вклад несколько процессов [8], среди которых: уменьшение числа и функционирования β_1 – адренорецепторов, а также потенциалозависимых кальциевых (Ca^{2+}) каналов и рианодиновых рецепторов, что приводит к уменьшению уровня внутриклеточного Ca^{2+} и формированию меньшего количества поперечных мостиков между актином и миозином. К тому же уменьшается повторный возврат Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум, что влияет на диастолическое расслабление в то время как снижается чувствительность



миофибрилл к Ca^{2+} . А нарушение функционирования митохондрий приводит к уменьшению доступной энергии для процессов сокращения и расслабления.

Сосудистая дисфункция является отличительным признаком остро развившегося критического состояния. Сосудистый тонус и давление крови (часто) бывают нестабильными, несмотря на высокие уровни эндогенных и экзогенных вазопрессоров. Механизмы, способствующие вазоплегии, включают в себя избыточную продукцию вазодилатирующих медиаторов, таких как оксид азота и эйкозаноиды; изменение уровня гормонов со снижением ответа рецепторов на катехоламины, дефицит вазопрессина, нарушение функции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; снижение чувствительности к Ca^{2+} ; и активацию АТФ-чувствительных калиевых каналов сосудов гладкой мускулатуры [13-15].

Хотя патогенез воспалительного шока является многофакторным и еще не понят до конца, он никак не включает в себя недостаток катехоламинов. Уровни эндогенных эпинефрина и норэпинефрина в плазме заметно увеличены у пациентов с сепсисом [16, 17]. Катехоламины способны вызывать избытие других негемодинамических эффектов. Они являются ключевым компонентом реакции на стресс, которая представляет собой сохраняющийся на протяжении всей эволюции процесс с хорошо отлаженным влиянием на сердечно-сосудистую, иммунную, нервную системы, эмоциональную сферу восприятия и обмен веществ [18]. Являясь участником борьбы с остро возникшими ситуациями, требующими вмешательства, ответ организма на стресс – и, таким образом, катехоламиновая «перегрузка» – могут быть пагубными, если их величина и/или продолжительность будет чрезмерной.

Физиологические эффекты катехоламинов

Для лучшего понимания того, с каким постоянством уровни эндогенных и/или экзогенных катехоламинов, превышающие физиологическую норму, способны вызывать дезадаптацию при состояниях стресса, будет полезно сначала описать их плейотропные эффекты в рамках нормальной физиологии.

Катехоламины выполняют функцию как нейромедиаторов при высвобождении их в синаптическую щель, так и гормонов при высвобождении в кровеносное русло. Они образуются из тирозина путём гидроксирования до ДОФА (L-3,4-дигидроксифенилаланина), который в цепи последующих клеточно-специфических реакций превращается в допамин, норадреналин и адреналин (Рис. 1). Катехоламины запасаются в цитозольных гранулах и высвобождаются посредством Ca^{2+} -зависимого механизма, запускаемого потенциалом действия в адренергических синапсах, и благодаря симпатическим импульсам, поступающим к мозговому веществу надпочечников. Адренергические рецепторы представляют собой G-белки, включающие в себя α , β и γ субъединицы, объединённые вместе. α -субъединица определяет путь трансдукции сигнала, при этом рецепторы классифицируются в зависимости от того, какую α -субъединицу они содержат. G_s и G_i рецепторы стимулируют и подавляют, соответственно, циклический аденозин монофосфат/протеин-киназу А (цАМФ/ПКА), приводя, в конечном счёте, к



фосфорилированию (G_s) или де-фосфорилированию (G_i) белков-мишеней. G_q рецепторы стимулируют инозитол-1,4,5-трифосфат/диацилглицерол (ИФ₃/ДАГ), что приводит, в итоге, к повышению внутриклеточного Ca^{2+} (Рис. 2) [19].



Рис. 1 Путь синтеза катехоламинов (красный цвет) при участии ферментов (зелёный цвет) и ко-ферментов (синий цвет). Последний шаг биосинтеза ограничен в некоторых адренергических нейронах и в хромафинных клетках мозгового вещества надпочечников, и требует присутствия глюкокортикоидов.



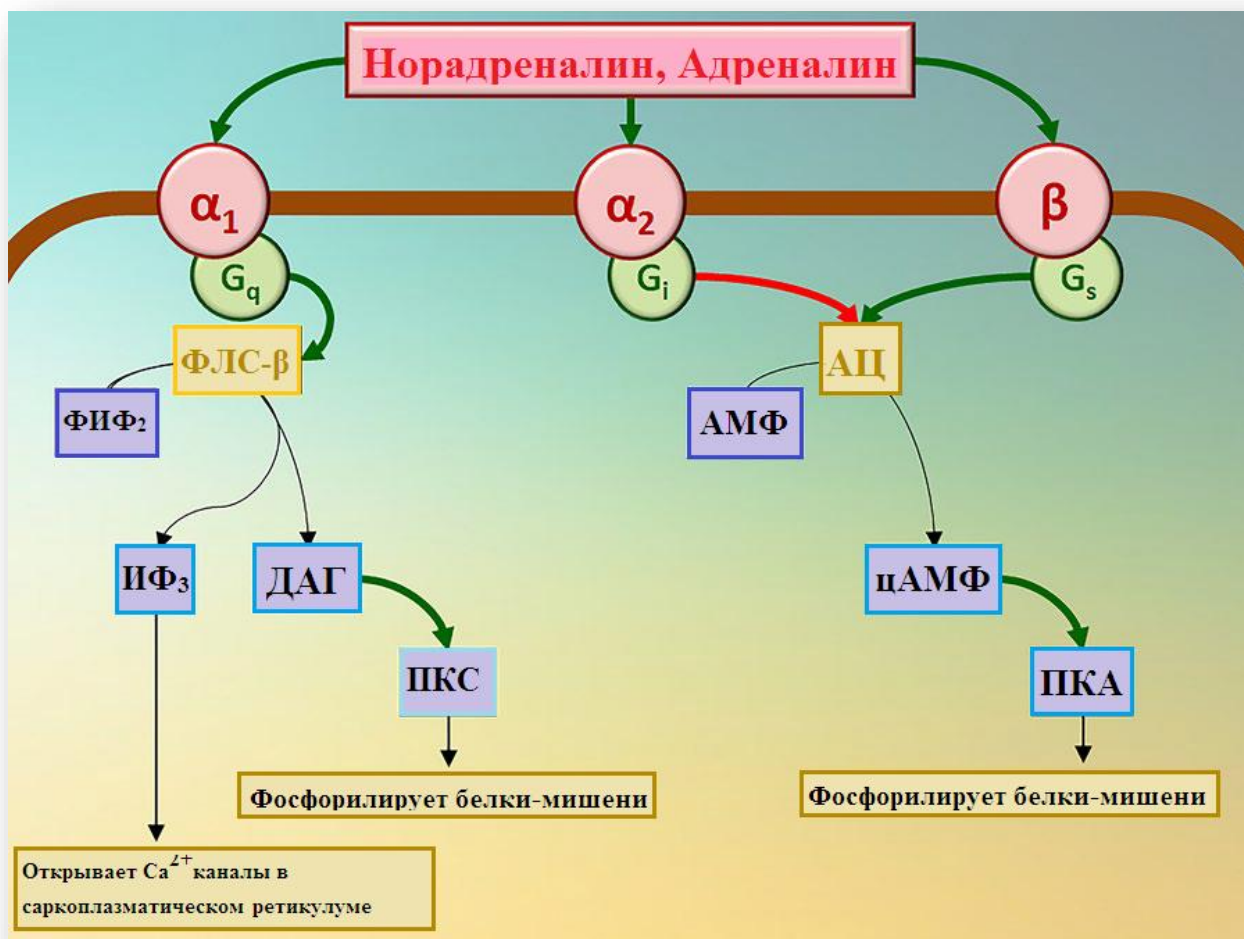


Рис.2 Катехоламины стимулируют α_1 , α_2 и β -адренорецепторы (красный цвет), которые связаны попарно с G_q , G_i , G_s белками (зелёный цвет) соответственно. Пути передачи сигнала представлены на примерах, действующие ферменты изображены желтым цветом, вторичные мессенджеры фиолетовым и голубым, а зелёные и красные стрелки обозначают стимуляцию или ингибирование соответственно. ФЛС- β – фосфолипаза С- β , ФИФ_2 – фосфатидилинозитол 4,5-бисфосфат, ИФ_3 -инозитол 1,4,5-трифосфат, ДАГ – диацилглицерол, ПКС – протеинкиназа С, АЦ – аденилатциклаза, АМФ – аденозинмонофосфат, цАМФ – циклический аденозинмонофосфат, ПКА – протеинкиназа А.

Центральная нервная система

Нейроны, расположенные в голубоватом месте и в латеральной области покрывки, представляют собой «ядро» норадренергической системы. Они принимают и отправляют сигналы, интегрируя фактически каждую область центральной нервной системы. Все подтипы адренорецепторов находятся в пределах центральной нервной системы, при этом α_1 -рецепторы преобладают. Норадренергическая система является ключевой для многих физиологических функций (чувственного восприятия и антиноцицепции, мышечного тонуса и сокращения, регуляции вегетативной нервной системы, температуры тела и секреции гормонов, цикла «сон-бодрствование») и



когнитивных функций (возбуждения и внимания, долгосрочной памяти и воспоминаний, обучения и поведенческой адаптации). Их нарушения подразумевают психические расстройства, включающие в себя панические атаки, депрессию и посттравматический стресс [20].

Вегетативная нервная система и мозговое вещество надпочечников

Симпатический отдел вегетативной нервной системы начинается из бокового промежуточного столба тораколюмбального отдела спинного мозга. Аксоны (преганглионарные волокна) покидают спинной мозг и входят в паравертебральные симпатические ганглии. Здесь они стимулируют нейроны ганглия, чьи аксоны (постганглионарные волокна) формируют сплетения вокруг магистральных артерий тела, входя в органы-мишени вместе с кровеносными сосудами. На органном уровне они выделяют норадреналин, который связывается с α и β -рецепторами гладкой мускулатуры и железистыми эпителиальными клетками, основными мишенями вегетативной нервной системы. Мозговое вещество составляет внутреннюю часть надпочечника и является эктопическим симпатическим ганглием; действительно, получая иннервацию от преганглионарных волокон 7-9 грудного сегментов. В ответ на симпатическую стимуляцию, хромафинные клетки выделяют адреналин и норадреналин в кровоток в соотношении 85:15 [21].

Сердечно-сосудистая система

Катехоламины увеличивают величину сердечного выброса посредством увеличения частоты сердечных сокращений и ударного объёма, действуя на β_1 -адренорецепторы, расположенные в сердце и увеличивают венозный возврат, действуя на α_1 -адренорецепторы, расположенные в венах. Сосудистый тонус изменяется путём активации α_1 -адренорецепторов, вызывающих сужение артериол или путём активации β_2 -адренорецепторов, вызывающих дилатацию. Давление крови, на которое влияют сердечный выброс и сопротивление сосудов, изменяется соответственно.

Хронотропный эффект

Катехоламины устанавливают частоту сердечных сокращений влияя на синоатриальный и атриовентрикулярный узлы. Стимуляция β_1 -адренорецепторов или же клеток узлов ведёт к фосфорилированию натриевых (Na^+) и Ca^{2+} каналов проводящей системы сердца, что приводит к притоку Na^+ и Ca^{2+} в клетку увеличивая частоту проведения клеточных импульсов.

Инотропный эффект

Активация β_1 -адренорецепторов кардиомиоцита увеличивает количество Ca^{2+} , который входит в кардиомиоцит. Здесь Ca^{2+} связывается с тропонином С, вызывая конформационные изменения в тропониновом комплексе, позволяя актину и миозину связаться друг с другом. Более высокая концентрация Ca^{2+} увеличивает количество актин-миозиновых связей, в конечном счёте увеличивая силу сердечного сокращения.



Потребности миокарда в энергии

Ca^{2+} поступающий в кардиомиоцит во время каждой деполяризации, должен быть откачан обратно из клетки или же в саркоплазматический ретикулум. Поскольку этот транспорт происходит против как электрического, так и химического градиентов, он требует энергии. АТФ также тратится на «перезарядку» головок миозина.оборот АТФ в кардиомиоцитах чрезвычайно велик; сердце восстанавливает 6 килограмм АТФ (в 20 раз больше собственного веса) ежедневно. Действительно, кардиомиоциты содержат больше митохондрий (на одну треть от своего объёма) чем любой другой тип клеток [22]. Катехоламины увеличивают количество вырабатываемой для миокарда энергии и, следовательно, потребности в кислороде, так как они увеличивают как количество АТФ, требуемой для каждого сокращения (инотропный эффект), так и число ударов в минуту (хронотропный эффект). Перегрузка катехоламинами вызывает гибель кардиомиоцитов в моделях на животных и людях, как *in vitro*, так и *in vivo* [23,24].

Периферическая циркуляция

Как и в кардиомиоцитах, так и в клетках гладкой мускулатуры сосудов сокращение управляется путём «зарядки» головки миозина с последующей его «отдачей». В клетках гладкой мускулатуры активность миозина регулируется реакцией фосфорилирования, которая регулируется киназой лёгких цепей миозина (MLCK). Катехоламины стимулируют или вазоконстрикцию или вазодилатацию в зависимости от того, с каким рецептором они связываются т.е., в конечном счёте, в зависимости от оказываемого эффекта на MLCK. α_1 -адренорецепторы увеличивают количество внутриклеточного Ca^{2+} , который, в свою очередь, активизирует MLCK, тем самым вызывая сокращение. β_2 -адренорецепторы вызывают увеличение выработки цАМФ, активацию PKA и фосфорилирование MLCK, вызывая расслабление. Некоторые участки сосудистого русла относительно нечувствительны к катехоламинам - либо потому, что там расположено меньше адренорецепторов, или из-за других локально преобладающих механизмов и медиаторов. Эти участки могут самостоятельно регулировать поток крови при широком диапазоне давления крови (например, мозговое и почечное кровообращение) или увеличивать поток ради метаболических потребностей клеток (например, церебральное и коронарное кровообращение). Однако кровообращение в печени, внутренних органах, мышцах и коже, необходимое для их перфузии, зависит от среднего артериального давления и локального сосудистого сопротивления. Влияние катехоламинов на регионарное кровообращение зависит от баланса между увеличенным сердечным выбросом и системным артериальным давлением с одной стороны, и от регионарного артериолярного тонуса с другой стороны.

Желудочно-кишечный тракт

Катехоламины способны влиять фактически на любую клетку желудочно-кишечного тракта. Норадреналин, выделяющийся нейронами, влияет на энтеральную нервную систему, расположенную в подслизистом и мышечном слоях внутренних



органов. Она способна выступать независимо от вегетативного контроля для лучшей регуляции работы эпителиальных, гладких мышечных и иммунных клеток [25].

Сам кишечник также вырабатывает катехоламины. Следовательно, концентрация норадреналина (отчасти вырабатываемого в кишечнике) в системе портального кровообращения может значительно увеличиваться [26]. Клетки Купфера и гепатоциты таким образом подвергаются воздействию высокой концентрации катехоламинов, при этом норадреналин вызывает выработку клетками Купфера цитокинов [27], а также гепатоцеллюлярную дисфункцию, воздействуя на α_2 -адренорецепторы [28]. Катехоламины также регулируют приток крови к кишечнику и являются важными медиаторами, перераспределяющими кровотоки от внутренних органов к другим, жизненно важным органам, таким как: мозг, сердце и скелетные мышцы, - при, например, физической нагрузке.

Метаболизм

Катехоламины вызывают состояние катаболизма, которое является частью ответа по типу «борьбы или бегства». Они способствуют распаду запасов гликогена и триглицеридов для образования глюкозы, при этом жирные кислоты и кетоновые тела используются как готовое «топливо» для сердца, мозга и скелетных мышц. Катехоламины стимулируют высвобождение лактата из мышц для обеспечения источника энергии для различных органов, включая мозг, печень, сердце и почки [29].

Гемостаз

Симпатическая активация влияет на гемостаз индуцируя высвобождение фактора фон Виллебранда и VIII фактора свертывания (процесс регулируется β -адренорецепторами), а также путём стимуляции активации, агрегации тромбоцитов и секреции ими факторов свертывания (что регулируется как α , так и β -адренорецепторами). Всё это приводит к значительному ускорению тромбообразования. Катехоламины стимулируют фазу амплификации (расширения, увеличения, усложнения структуры) и стабилизации при формировании тромба, так что, строго говоря, они не являются протромбогенными веществами, но скорее обуславливают более быстрое образование тромба. Такое тромбообразование обычно подразумевается в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и вполне вероятно при развитии критического состояния; однако, распространённость феномена и его клиническую актуальность ещё предстоит выяснить [30].

Иммунная система

Адренергические вещества влияют, в сущности, на каждый аспект врожденного и приобретённого иммунного ответа. Нервная система «нацелена» на иммунные клетки и действует на них посредством циркулирующих катехоламинов, а также через симпатическую иннервацию лимфоидных органов: костного мозга, лимфатических узлов, тимуса и селезёнки [31]. Почти все иммунные клетки экспрессируют (главным образом, β_2 -) адренергические рецепторы; более того, они вырабатывают значительное количество катехоламинов, особенно когда они подвергаются



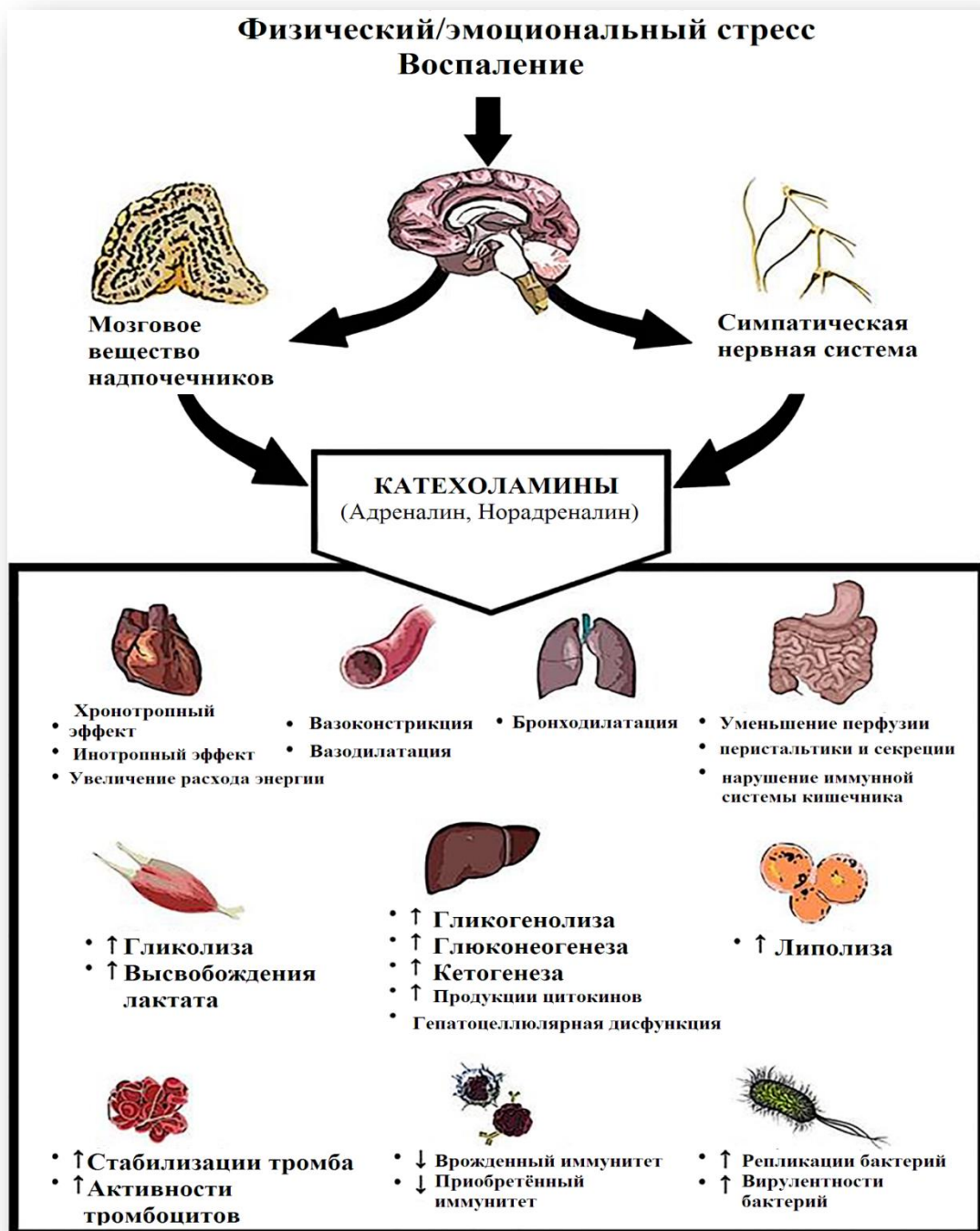
воздействию патогенов [32]. Активация симпатической и парасимпатической нервной системы оказывает, в общем, ингибирующий эффект на врожденный иммунный ответ как на системном, так и на регионарном уровнях. С другой стороны, активация периферической нервной системы зачастую будет усиливать локальный ответ, вызванный врожденным иммунитетом [33]. Катехоламины также регулируют пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток системы приобретенного иммунитета, равно как и выработку цитокинов (смотри ниже).

Патологические эффекты катехоламинов и их влияние на исходы заболеваний

В предыдущем разделе была освещена ключевая роль, которую играют катехоламины в здоровом организме. Эта роль, однако, может вылиться во вредное воздействие на многие системы органов. И всё же, среди всех плеiotропных воздействий катехоламинов, упомянутых выше и просуммированных в схеме (рис. 3), только их эффекты на сердечно-сосудистую систему обычно контролируются и поддерживаются на уровне целевых значений у больных в критическом состоянии.

Эффекты невральная активации иммунной системы могут проиллюстрировать потенциальные отрицательные стороны избытка катехоламинов у больных в критическом состоянии. Серьезная инфекция представляет собой объективно стрессовую ситуацию и врожденный иммунный ответ для уничтожения патогенов полагается главным образом на неспецифическое воспаление и увеличение количества активных фагоцитов. Однако, катехоламины тормозят фагоцитарную мощь как нейтрофилов, так и макрофагов *in vitro*, и ухудшают способность нейтрофилов генерировать респираторный взрыв [34]. В общем можно подытожить, что эффект катехоламинов *in vitro* заключается в торможении приобретенного иммунного ответа, характеризующимся генерализованной лимфопенией – из-за ингибирования пролиферации Т-хелперов, Т-киллеров и В-клеток – и сдвига в равновесии Th1/Th2 в сторону поляризации Th2 клеток, как это было показано на примере низких коэффициентов Th1/Th2 клеток, TNF- α /IL-4 и IFN- γ /IL-4 [35, 36]. Если перевести эти эффекты на ситуацию *in vivo*, то они покажутся парадоксальными применительно к борьбе с инфекцией. Аналогичным образом, катехоламины могут способствовать росту фактически каждого вида бактерий [37-39], возможно путём увеличения доступности к железу гема [40]. Вдобавок, они увеличивают вирулентность бактерий способствуя образованию биоплёнки и ускоряют транскрипцию гена, связанного с вирулентностью [41], а также влияют на восстановление пула бактерий после смены антибиотиков [42].





С.

Плейотропные эффекты катехоламинов, выделяемых нервными клетками (посредством симпатической нервной системы) и циркулирующих в крови (выделяемых мозговым веществом надпочечников)

Катехоламины могут имитировать сигнальные молекулы бактерий, называемые «аутоиндукторами» [43], которые работают в контексте принятия коллективных для бактерий решений (это так называемое quorum sensing – ощущение кворума, подразумевающее обмен информацией между бактериями, проще говоря «чувство локтя» у бактерий). В зависимости от условий среды, поведение бактерий может



меняться от полезного или нейтрального для хозяина (комменсального/сапротрофного типа питания) до организованной атаки на носителя (микроорганизм становится патогенным) [44]. Взаимодействие между адренергической и иммунной системами и бактериями и в самом деле является сложным. Действительно, картина лимфопении, низкий коэффициент Th1/Th2 и чрезмерная пролиферация бактерий – всё это идентично тому, что вызывают катехоламины *in vitro* и что обнаружено *in vivo* как в моделях на животных, так и у пациентов, у которых развился инсульт на фоне инфекции [45,46]. Высокие уровни катехоламинов ассоциированы с намного более серьёзной лимфопенией и большим риском инфицирования и смерти [46, 47]. В опытах на мышах, β -адренергическая блокада поворачивает вспять эти иммунологические и микробиологические изменения и позволяет добиться увеличения выживаемости [45]. У больных в критическом состоянии, лимфопения и низкий коэффициент Th1/Th2 являются плохими прогностическими биомаркёрами [48].

Относительно метаболизма избыток катехоламинов вызывает резистентность к инсулину, увеличивает гликогенолиз и глюконеогенез в печени и ингибирует синтез гликогена в скелетных мышцах – всё перечисленное вызывает гипергликемию [49]. Это обеспечивает готовый источник глюкозы как субстрата при остром стрессе, но при затянувшемся процессе является вредным. β_3 -рецепторы адипоцитов опосредует липолитические эффекты катехоламинов стимулируя гормон-чувствительную липазу, которая разрушает триглицериды до глицерина и жирных кислот, которые впоследствии высвобождаются в кровоток. Свободные жирные кислоты представляют собой важный источник энергии для сердца; однако, их накопление оказывает одновременно провоспалительный [50] и кардиотоксический [51] эффекты.

Висцеральное кровообращение является важной частью сосудистого русла, которое подвергается опасности при развитии шокового состояния [52]. Катехоламины, наиболее всего адреналин, являются сильнодействующими констрикторами, влияющими на мезентериальные сосуды. Помогая сохранять перфузию жизненно важных органов, они могут вызывать или усугублять ишемию кишечника [53] и, возможно, вносят свой вклад в снижение барьерной функции кишечника с транслокацией бактерий или/и токсинов [54]. Циркулирующие катехоламины способствуют притоку лейкоцитов в слизистую кишечника [55], адгезии бактерий к кишечному эпителию [56], бактериальной интернализации (проникновению бактерий в цитоплазму) [57] и увеличению вирулентности, т.е. степени патогенности бактерий (смотри выше).

Гиперадренергическое состояние ответственно за обратимое угнетение миокарда, которое характеризуется одновременно феохромоцитомным кризом [58] и кардиомиопатией связанной со стрессом (такоцубо) [59]. Этот последний синдром так называемого «разбитого сердца» может быть запущен физическим или эмоциональным расстройством и характеризуется содержанием в плазме на очень высоком уровне концентраций катехоламинов и биомаркёров, ассоциированных с повреждением или нарушением функции сердца, таких как тропонин и натрий-



уретический пептид типа В. Также для этого синдрома характерны эхокардиографические нарушения, такие как баллотирование верхушки сердца и непостоянные электрокардиографические изменения несмотря на нормальные коронарные артерии. Стрессорная кардиомиопатия может имитировать острый коронарный синдром и может привести к сердечной недостаточности; её также можно определить после изолированного повреждения мозга, что возможно представляет собой последнюю попытку поврежденного мозга обеспечить его собственную перфузию любой ценой [60].

Во многих других клинических ситуациях, не вызванных в первую очередь всплеском адренергической активности, ответ организма на постоянное действие стресса также может быть идентифицирован. Также фактически можно найти многочисленные примеры, когда избыток адренергической активации, как эндогенной, так и экзогенной природы, был ассоциирован с неблагоприятными исходами. Перегрузка катехоламинами ассоциируется с сомнительным прогнозом при: остром коронарном синдроме, сердечной недостаточности, циррозе печени и острых цереброваскулярных заболеваниях [61-64]. Высокие уровни катехоламинов предвещают ухудшение исходов у пациентов с травмами и инфекцией [65,66] независимо от тяжести заболевания, а также ухудшение исходов у пожилых (даже в остальном здоровых, физически активных пациентов) [67].

Несмотря на такую связь с неблагоприятными исходами, агонисты адренорецепторов остаются оплотом кардиоваскулярной поддержки. Норадреналин является в настоящее время рекомендуемым средством первой линии лечения при состояниях с низким сосудистым сопротивлением, в то время как добутамин рекомендуется при нарушениях функции миокарда [68]. Адреналин обладает одновременно инотропным и прессорным свойствами, что может быть использовано в качестве альтернативы тому или другому из упомянутых препаратов [69]. Вполне вероятно, что эти экзогенные катехоламины в дальнейшем дополнят эндогенный ответ на стресс, увеличив, вследствие этого общую адренергическую нагрузку. После уточнения статистических данных стало понятно, что назначение добутамина было независимо ассоциировано с повышенной смертностью при острой сердечной недостаточности и после хирургических вмешательств на сердце [70, 71]. Высокие уровни эндогенных [72] и экзогенных [73] катехоламинов, равно как и постоянно высокая частота сердечных сокращений [74] позволяют предсказать неблагоприятный исход состояния пациента в сепсис. Несмотря на то, что высокий уровень катехоламинов может быть просто маркёром тяжести заболевания, они также могут оказаться виновны в дальнейшем ухудшении функционирования органов. Действительно, увеличение доз катехоламинов было ассоциировано с увеличением смертности, независимо от оказываемых ими эффектов на давление крови [75]. Даже при условии остановки сердца, использование адреналина и его дозирование являются независимыми предикторами неполного выздоровления [76, 77].



Альтернативы катехоламинам

Возможный ятрогенный вклад при применении катехоламинов, увеличивающий количество неблагоприятных исходов, требует дальнейшего изучения. Несмотря на то, что катехоламины являются полезными и даже жизнеспасающими лекарственными веществами для восстановления тканевой перфузии на короткий период времени или коррекции жизнеугрожающей гипотензии, они, как и любое лекарство, могут быть ядом при назначении в больших дозах. Попытки минимизировать дозы катехоламинов путём достижения соответствующего целевого артериального давления, установленного для каждого пациента в отдельности, оптимизация седации и введения других гипотензивных/угнетающих миокард лекарств, инфузионной терапии, равно как и использование других подходов к лечению – все эти мероприятия должны быть рассмотрены дополнительно.

Первым шагом навстречу уменьшению адренергической (сверх)нагрузки не обязательно является достижение целевых «нормальных» гемодинамических величин или величин «выше нормы». Несмотря на то, что слишком низкое давление крови или низкий сердечный выброс могут скомпрометировать тканевую перфузию и оксигенацию, ни увеличение давления крови >65 мм.рт.ст. [78], ни достижение величины сердечного выброса «выше нормы» [79] в пересчёте на общую выживаемость не являются тактически выгодными. Действительно, пациенты с нормотонией в анамнезе имели тенденцию к более неблагоприятным прогнозам при достижении у них более высокого целевого артериального давления [75]. Аналогично, у многих пациентов в критическом состоянии зачастую остаётся нераспознанной диастолическая дисфункция сердца, что может привести к ухудшению состояния при использовании катехоламинов [9]. Несмотря на это обстоятельство, злоупотребление катехоламинами всё ещё широко распространено, даже когда среднее артериальное давление намного выше заявленных норм. В недавних рандомизированных контролируемых исследованиях, у большинства пациентов величина среднего артериального давления была значительно выше целевого диапазона, но в то же время они всё равно получали высокие дозы катехоламинов, несмотря на обучающие протоколы, призывающие к быстрой деэскалации дозы [78].

Множество не-адренергических инотропов, вазопрессоров и вспомогательных терапевтических методик были изучены по отношению к угнетённому миокарду и развившейся вазоплегии как в доклинических, так и в клинических исследованиях (Табл. 1). Эти средства также обладают своим профилем побочных эффектов. Таким образом, ни одно из них ещё убедительно не продемонстрировало явное преимущество над адренергическими эквивалентами, а некоторые исследования были даже преждевременно остановлены из-за вреда, наносимого здоровью больных [80,81]. Однако, анализ постфактум позволяет предположить возможную пользу таких препаратов у некоторых подгрупп пациентов. Варианты лечения вазоплегии включают в себя: вазопрессин и его аналоги, оксид азота и регуляцию вазоплегии эйкозаноидами [82,83], ангиотензин II [84], ингибирование калиевых



каналов гладкой мускулатуры сосудов [85] и контроль над лихорадкой путём физического охлаждения [86].

Таблица 1 Альтернативы катехоламинам при воспалительном шоке

Лекарственные средства	Клинические эффекты
Вазопрессоры	
Вазопрессин и аналоги	
Вазопрессин	Вазопрессор, возможно увеличение выживаемости при не очень тяжелом состоянии пациентов
Терлипрессин	Вазопрессор, крупных исследований не проводилось
Селепрессин	Вазопрессор, уменьшает капиллярную утечку, клинические исследования идут в настоящее время
Ренин-ангиотензин-альдостероновая система	
Ангиотензин II	Вазопрессор, крупных исследований не проводилось
Ингибиторы системы оксида азота (NO)	
Метиленовый синий	Вазопрессор, крупных исследований не проводилось
Ингибиторы iNOS (L-NMMA)	Вазопрессор, увеличивает летальность
Поглотители NO (PHP)	Вазопрессор, увеличивает летальность
Ингибиторы системы эйкозаноидов (НПВС)	
Неселективные (ибупрофен)	Минимальное улучшение гемодинамики, не влияет на исходы
ЦОГ-2 ингибиторы (лорноксикам)	Не улучшает гемодинамику, крупных исследований не проводилось
Блокаторы АТФ-чувствительных калиевых каналов	



Блокаторы мочевины (глибенкламид)	сульфанил-	Не улучшает гемодинамику, чаще вызывает гипогликемию, крупных исследований не проводилось
Инотропы		
Ингибиторы Фосфотидаэстеразы III		
Милринон		Дилататор, нет крупных исследований при сепсисе, шоке
Ингибиторы Na ⁺ /K ⁺ АТФ-азы		
Дигоксин		Инотропный эффект при сердечной недостаточности, нет крупных исследований при сепсисе, шоке
Неизученные (новые) инотропы		
Левосимендан		Дилататор, клинические испытания идут в настоящее время
Омекамтив мекарбил		Инотропный эффект при сердечной недостаточности, нет данных при сепсисе и шоке
Истароксим		Инотропный эффект при сердечной недостаточности, нет данных при сепсисе и шоке
Препараты, усиливающие метаболизм		
Высокие дозы GIK		Улучшает гемодинамику, состояние нет крупных исследований
Вспомогательная терапия		
Глюкокортикоиды		
Низкие дозы		Улучшает гемодинамику, состояние возможно увеличивает пользу при лечении более тяжелых пациентов
Высокие дозы		Улучшает гемодинамику, состояние но увеличивает летальность

Представлены как не-адренергические варианты коррекции вазоплегии и угнетения миокарда, так и дополнительная стероидная терапия. Включены только те лекарства, которые дошли до этапа клинических испытаний.

NOS – NO синтаза, L-NMMA – L-N^Gмоно-метиларгинин, PHP – пиридокселированный полиоксиэтилен гемоглобина, GIK – глюкоза-инсулин-калий.



Несмотря на отсутствие улучшения исходов в общем по сравнению с норадреналином, низкие дозы АДГ уменьшают потребность в катехоламинах и увеличивают процент выживаемости у пациентов, получающих более низкие дозы норадреналина в качестве базисной терапии [87]. Доклинические исследования или исследования на небольшой группе больных продемонстрировали краткосрочные плюсы лечения угнетенного миокарда левосименданом и терапией с применением растворов глюкозы, натрия и инсулином [88, 89]. Рандомизированное контролируемое исследование в группе из 516 пациентов получающих левосимендан при септическом шоке близко к своему завершению [90]. С точки зрения дополнительной терапии, терапия кортикостероидами была широко изучена при септическом шоке; кортикостероиды увеличивают транскрипцию адренергических рецепторов и, соответственно, усиливают ответ сердца [91] и сосудов [92] на действие катехоламинов, тогда как многие больные в критическом состоянии имеют надпочечниковую недостаточность, что является прогностически значимым [93]. Клинические исследования показывают, что нагрузочная доза глюкокортикоидов ведёт к ускоренному разрешению шока [94]. В то время, как такой эффект, влияющий на общую выживаемость, не был доказан, положительный эффект наблюдали у пациентов с шоком, резистентным к вазопрессорам, причём таким пациентам кортикостероиды рекомендованы и в настоящее время [68].

Наконец, значительное внимание вызвало недавнее Римское одноцентровое исследование [95], оценивающее роль бета-адренергической блокады при неблагоприятных прогнозах у подгруппы пациентов с септическим шоком, то есть требующим высокие дозы катехоламинов после 24 часов от заболевания и с конкурентной тахикардией. Те пациенты, которые находились в рандомизированной группе, получающей эсмолол, показали значительное снижение смертности, снижение времени на вазопрессорах, а также снижение риска почечного и миокардиального повреждения по сравнению с контрольной группой.

Механизм ответа организма на стресс хорошо оберегается от вредных воздействий у представителей различных видов. С точки зрения эволюции, организм должен быть способен справляться с ситуациями, требующими физического или психологического напряжения. Однако, критическое состояние и тактика ведения больных в палате интенсивной терапии характеризуются тяжелым и патологически длительным ответом на стрессовый фактор, и этот ответ может стать неадекватным. Исходя из этого, уменьшение чрезмерного адренергического компонента в реакциях стресса является заманчивым терапевтическим выбором при развитии сепсиса и других критических состояний. Предварительное назначение β -блокаторов уменьшает смертность в моделях на животных [96], при этом использование β -блокаторов до госпитализации ассоциировалось с увеличением выживаемости [97, 98]. При возникновении сепсиса в моделях на животных, блокада β -рецепторов позволяла контролировать частоту сердечных сокращений без уменьшения ударного объёма или давления крови [99]; более того, было продемонстрировано улучшение функции сердца, уменьшение воспаления, сохранение функции интестинального



барьера [96, 100-103]. В исследованиях на пациентах, титрование доз β -блокаторов для достижения целевой частоты сердечных сокращений было осуществимо без ухудшения гемодинамики у большинства пациентов; ударный объем обычно увеличивался в то время как потребности в катехоламинах уменьшались [95, 104]. Возможные механизмы при этом включают в себя улучшение наполнения желудочков, синхронизацию работы предсердий и желудочков; восстановление количества адренергических рецепторов, плотность расположения которых могла быть уменьшена чрезмерной адренергической стимуляцией [101, 105]; а также уменьшение системного воспалительного ответа [106, 107]. От дальнейших исследований требуется подтверждение пользы использования бета-блокаторов при сепсисе и других критических состояниях. Из-за риска ухудшения функции миокарда отбор пациентов и тщательный мониторинг должны быть решающими среди других критериев исследования. Фиксированная доза (т.е. нетитруемая при индивидуальной необходимости) бета-блокаторов может быть пагубной для пациента [108].

Выводы

Хотя некоторая степень симпатической активации необходима для выживания пациента (или животного) при действии стрессовых условий, возникающих из-за развития сепсиса, адренергическая «перегрузка» обладает некоторыми недооценёнными побочными эффектами, которые могут негативно повлиять на исход заболевания. Существуют несколько стратегий для того, чтобы избежать катехоламиновой гиперстимуляции при критическом состоянии, среди которых: принятие субнормальных гемодинамических величин показателей за норму, которая при этом будет достаточной для адекватной перфузии органов, использование вазопрессорных и инотропных препаратов не-катехоламиновой природы, а также применение блокаторов β -адренорецепторов. Последняя из перечисленных стратегий является многообещающим терапевтическим инструментом, однако она требует дальнейших исследований для определения подгрупп пациентов, которые могут пострадать и которые почувствуют себя лучше после назначения этих лекарственных средств.



Список сокращений

DAMS – damage-associated molecular patterns, молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением

ГИК – glucose-insulin-potassium, глюкоза-инсулин-калий

IL-4 – interleukin-4, интерлейкин-4

L-NMMA – L-N^Gmono-methylarginine, L-N^Gмоно-метиларгинин

MLCK – myosin light-chain kinase, киназа лёгких цепей миозина

NOS – NO synthase, NO-синтаза

PAMS – pathogen-associated molecular patterns, патоген-ассоциированные молекулярные фрагменты

PHP – pyridoxalated haemoglobin polyoxyethylene, пиридокселированный полиоксиэтилен гемоглобина

ДАГ – диацилглицерол

ДОФА – диоксифенилаланин

ИФ₃ – инозитол 1,4,5-трифосфат

ПКА – протеинкиназа А

ПКС – протеинкиназа С

ФИФ₂ – фосфатидинозитол 4,5-бифосфат

ФЛС-β – фосфолипаза С-β



References

1. Beutler B, Hoebe K, Du X et al (2003) How we detect microbes and respond to them: the Toll-like receptors and their transducers. *J Leukoc Biol* 74:479–485
2. Tang D, Kang R, Coyne CB et al (2012) PAMPs and DAMPs: signals that spur autophagy and immunity. *Immunol Rev* 249:158–175
3. Shi Y, Evans JE, Rock KL (2003) Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature* 425:516–521
4. Abraham E, Singer M (2007) Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med* 35:2408–2416
5. Spronk PE, Zandstra DF, Ince C (2004) Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation. *Crit Care* 8:462–468
6. Brealey D, Brand M, Hargreaves I et al (2002) Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 360:219–223
7. Hochachka PW, Buck LT, Doll CJ et al (1996) Unifying theory of hypoxia tolerance: molecular/metabolic defense and rescue mechanisms for surviving oxygen lack. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:9493–9498
8. Rudiger A, Singer M (2007) Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 35:1599–1608
9. Landesberg G, Gilon D, Meroz Y et al (2012) Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Eur Heart J* 33:895–903
10. Spies C, Haude V, Fitzner R et al (1998) Serum cardiac troponin T as a prognostic marker in early sepsis. *Chest* 113:1055–1063
11. Maeder M, Fehr T, Rickli H, Ammann P (2006) Sepsis-associated myocardial dysfunction: diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides. *Chest* 129:1349–1366
12. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL et al (1984) Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 100:483–490
13. Kimmoun A, Ducroq N, Levy B (2013) Mechanisms of vascular hyporesponsiveness in septic shock. *Curr Vasc Pharmacol* 11:139–1491
14. Landry DW, Levin HR, Gallant EM et al (1997) Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 95:1122–1125
15. Bucher M, Ittner KP, Hobbhahn J et al (2001) Downregulation of angiotensin II type 1 receptors during sepsis. *Hypertension* 38:177–182
16. Woolf PD, Hamill RW, Lee LA et al (1988) Free and total catecholamines in critical illness. *Am J Physiol* 254:E287–E291
17. Lin IY, Ma HP, Lin AC et al (2005) Low plasma vasopressin/norepinephrine ratio predicts septic shock. *Am J Emerg Med* 23:718–724
18. Chrousos GP (2009) Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol* 5:374–381
19. Krasel C, Vilardaga JP, Vьnemann M et al (2004) Kinetics of G-proteincoupled receptor signalling and desensitization. *Biochem Soc Trans* 32:1029–1031
20. Berridge CW, Waterhouse BD (2003) The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res Rev* 42:33–84
21. Perlman RL, Chalfie M (1977) Catecholamine release from the adrenal medulla. *Clin Endocrinol Metab* 6:551–576
22. Schaper J, Meiser E, Stammli G (1985) Ultrastructural morphometric analysis of myocardium from dogs, rats, hamsters, mice, and from human hearts. *Circ Res* 56:377–391
23. Ellison GM, Torella D, Karakikes I et al (2007) Acute beta-adrenergic overload produces myocyte damage through calcium leakage from the ryanodine receptor 2 but spares cardiac stem cells. *J Biol Chem* 282:11397–11409



24. Karch SB (1987) Resuscitation-induced myocardial necrosis. Catecholamines and defibrillation. *Am J Forensic Med Pathol* 8:3–8
25. De Jonge WJ (2013) The gut's little brain in control of intestinal immunity. *ISRN Gastroenterol* 2013:630159
26. Yang S, Koo DJ, Zhou M, Chaudry IH et al (2000) Gut-derived norepinephrine plays a critical role in producing hepatocellular dysfunction during early sepsis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 279:G1274–G1281
27. Zhou M, Das P, Simms HH, Wang P (2005) Gut-derived norepinephrine plays an important role in up-regulating IL-1beta and IL-10. *Biochim Biophys Acta* 1740:446–452
28. Yang S, Zhou M, Chaudry IH, Wang P (2001) Norepinephrine-induced hepatocellular dysfunction in early sepsis is mediated by activation of alpha2-adrenoceptors. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 281:G1014–G1021
29. Adeva-Andany M, Lypez-Ojñ M, Funcasta-Calderyn R et al (2014) Comprehensive review on lactate metabolism in human health. *Mitochondrion* 17:76–100
30. Von Kanel R, Dimsdale JE (2000) Effects of sympathetic activation by adrenergic infusions on hemostasis in vivo. *Eur J Haematol* 65:357–369
31. Mignini F, Streccioni V, Amenta F (2003) Autonomic innervation of immune organs and neuroimmune modulation. *Auton Autacoid Pharmacol* 23:1–25
32. Flierl MA, Rittirsch D, Nadeau BA, Chen AJ et al (2007) Phagocytederived catecholamines enhance acute inflammatory injury. *Nature* 449:721–725
33. Sternberg EM (2006) Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nat Rev Immunol* 6:318–328
34. Wenisch C, Parschalk B, Weiss A et al (1996) High-dose catecholamine treatment decreases polymorphonuclear leukocyte phagocytic capacity and reactive oxygen production. *Clin Diagn Lab Immunol* 3:423–428
35. Kohm AP, Sanders VM (2001) Norepinephrine and beta 2-adrenergic receptor stimulation regulate CD4+ T and B lymphocyte function in vitro and in vivo. *Pharmacol Rev* 53:487–525
36. Huang HW, Tang JL, Han XH et al (2013) Lymphocyte-derived catecholamines induce a shift of Th1/Th2 balance toward Th2 polarization. *Neuroimmunomodulation* 20:1–8
37. Lyte M, Freestone PP, Neal CP et al (2003) Stimulation of *Staphylococcus epidermidis* growth and biofilm formation by catecholamine inotropes. *Lancet* 361:130–135
38. Freestone PP, Haigh RD, Lyte M (2007) Specificity of catecholamine-induced growth in *Escherichia coli* O157:H7, *Salmonella enterica* and *Yersinia enterocolitica*. *FEMS Microbiol Lett* 269:221–228
39. Freestone PP, Hirst RA, Sandrini SM et al (2012) *Pseudomonas aeruginosa*–catecholamine inotrope interactions: a contributory factor in the development of ventilator-associated pneumonia? *Chest* 142:1200–1210
40. Messenger AJ, Barclay R (1983) Bacteria, iron and pathogenicity. *Biochem Educ* 11:54–62
41. Sandrini S, Alghofaili F, Freestone PP et al (2014) Host stress hormone norepinephrine stimulates pneumococcal growth, biofilm formation and virulence gene expression. *BMC Microbiol* 14:180
42. Freestone PP, Haigh RD, Lyte M (2008) Catecholamine inotrope resuscitation of antibiotic-damaged staphylococci and its blockade by specific receptor antagonists. *J Infect Dis* 197:1044–1052
43. Karavolos MH, Winzer K, Williams P et al (2013) Pathogen espionage: multiple bacterial adrenergic sensors eavesdrop on host communication systems. *Mol Microbiol* 87:455–465
44. Cogan TA, Thomas AO, Rees LE et al (2007) Norepinephrine increases the pathogenic potential of *Campylobacter jejuni*. *Gut* 56:1060–1065
45. Prass K, Meisel C, Hoflich C et al (2003) Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation. *J Exp Med* 198:725–736
46. Chamorro A, Urra X, Planas AM (2007) Infection after acute ischemic stroke: a manifestation of brain-induced immunodepression. *Stroke* 38:1097–1103



47. Chamorro A, Amaro S, Vargas M et al (2007) Catecholamines, infection, and death in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 252:29–35
48. Wu HP, Chung K, Lin CY, Jiang BY et al (2013) Associations of T helper 1, 2, 17 and regulatory T lymphocytes with mortality in severe sepsis. *Inflamm Res* 62:751–763
49. Rizza RA, Cryer PE, Haymond MW et al (1980) Adrenergic mechanisms of catecholamine action on glucose homeostasis in man. *Metabolism* 29:1155–1163
50. Savary S, Tromprier D, Andrijoletti P, Le Borgne F et al (2012) Fatty acids - induced lipotoxicity and inflammation. *Curr Drug Metab* 13:1358–1370
51. Kjekshus JK, Mjos OD (1972) Effect of free fatty acids on myocardial function and metabolism in the ischemic dog heart. *J Clin Invest* 51:1767–1776
52. Treggiari MM, Romand JA, Burgener D et al (2002) Effect of increasing norepinephrine dosage on regional blood flow in a porcine model of endotoxin shock. *Crit Care Med* 30:1334–1339
53. Martikainen TJ, Tenhunen JJ, Giovannini I et al (2005) Epinephrine induces tissue perfusion deficit in porcine endotoxin shock: evaluation by regional CO₂ content gradients and lactate-to-pyruvate ratios. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 288:G586–G592
54. Coopersmith CM, Stromberg PE, Davis CG et al (2003) Sepsis from *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia decreases intestinal proliferation and induces gut epithelial cell cycle arrest. *Crit Care Med* 31:1630–1637
55. Vlisidou I, Lyte M, van Diemen PM et al (2004) The neuroendocrine stress hormone norepinephrine augments *Escherichia coli* O157:H7-induced enteritis and adherence in a bovine ligated ileal loop model of infection. *Infect Immun* 72:5446–5451
56. Chen C, Lyte M, Stevens MP, Vulchanova L et al (2006) Mucosally directed adrenergic nerves and sympathomimetic drugs enhance non-intimate adherence of *Escherichia coli* O157:H7 to porcine cecum and colon. *Eur J Pharmacol* 539:116–124
57. Green BT, Lyte M, Kulkarni-Narla A et al (2003) Neuromodulation of enteropathogen internalization in Peyer's patches from porcine jejunum. *J Neuroimmunol* 141:74–82
58. Whitelaw BC, Prague JK, Mustafa OG et al (2014) Pheochromocytoma crisis. *Clin Endocrinol* 80:13–22
59. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA et al (2005) Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 352:539–548
60. Guglin M, Novotorova I (2011) Neurogenic stunned myocardium and takotsubo cardiomyopathy are the same syndrome: a pooled analysis. *Congest Heart Fail* 17:127–132
61. Ostrowski SR, Pedersen SH, Jensen JS et al (2013) Acute myocardial infarction is associated with endothelial glycocalyx and cell damage and a parallel increase in circulating catecholamines. *Crit Care* 17:R32
62. Venugopalan P, Argawal AK (2003) Plasma catecholamine levels parallel severity of heart failure and have prognostic value in children with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 5:655–658
63. Tage-Jensen U, Henriksen JH, Christensen E et al (1988) Plasma catecholamine level and portal venous pressure as guides to prognosis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 6:350–358
64. Feibel JH, Hardy PM, Campbell RG et al (1977) Prognostic value of the stress response following stroke. *JAMA* 238:1374–1376
65. Johansson PI, Stensballe J, Rasmussen LS et al (2012) High circulating adrenaline levels at admission predict increased mortality after trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 72:428–436
66. Ostrowski SR, Ganni S, Pedersen C et al (2015) Sympathoadrenal activation and endothelial damage in patients with varying degrees of acute infectious disease: an observational study. *J Crit Care* 2015(30):90–96
67. Reuben DB, Talvi SLA, Rowe JW et al (2000) High urinary catecholamine excretion predicts mortality and functional decline in high-functioning, community-dwelling older persons: MacArthur Studies of Successful Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 55:M618–M624



68. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al (2013) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 39:165–228
69. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A et al (2008) A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med* 34:2226–2234
70. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC et al (2005) In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol* 46:57–64
71. Shahin J, DeVarenes B, Tse CW et al (2011) The relationship between inotrope exposure, six-hour postoperative physiological variables, hospital mortality and renal dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care* 15:R162
72. Boldt J, Menges T, Kuhn D et al (1995) Alterations in circulating vasoactive substances in the critically ill: a comparison between survivors and non-survivors. *Intensive Care Med* 21:218–225
73. Brown SM, Lanspa MJ, Jones JP et al (2013) Survival after shock requiring high-dose vasopressor therapy. *Chest* 143:664–671
74. Leibovici L, Gafter-Gvili A, Paul M et al (2007) Relative tachycardia in patients with sepsis: an independent risk factor for mortality. *QJM* 100:629–634
75. Dąnser MW, Ruokonen E, Pettilä V et al (2009) Association of arterial blood pressure and vasopressor load with septic shock mortality: a post hoc analysis of a multicenter trial. *Crit Care* 13:R181
76. Hagihara A, Hasegawa M, Abe T et al (2012) Prehospital epinephrine use and survival among patients with out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA* 307:1161–1168
77. Dumas F, Bougouin W, Geri G et al (2014) Is epinephrine during cardiac arrest associated with worse outcome in resuscitated patients? *J Am Coll Cardiol* 64:2360–2367
78. Asfar P, Meziani F, Hamel JF et al (2014) High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 370:1583–1593
79. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P et al (1995) A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med* 333:1025–1032
80. Lypczak A, Lorente JA, Steingrub J et al (2004) Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 32:21–30
81. Vincent JL, Privalle CT, Singer M et al (2015) Multicenter, randomized, placebo-controlled phase III study of pyridoxalated hemoglobin polyoxyethylene in distributive shock (PHOENIX). *Crit Care Med* 43:57–64
82. De Cruz SJ, Kenyon NJ, Sandrock CE (2009) Bench-to-bedside review: the role of nitric oxide in sepsis. *Expert Rev Respir Med* 3:511–521
83. Aronoff DM (2012) Cyclooxygenase inhibition in sepsis: is there life after death? *Mediat Inflamm* 2012:696897
84. Chawla LS, Busse L, Brasha-Mitchell E et al (2014) Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS trial): a pilot study. *Crit Care* 18:534–539
85. Lange M, Morelli A, Westphal M (2008) Inhibition of potassium channels in critical illness. *Curr Opin Anaesthesiol* 21:105–110
86. Schortgen F, Clabault K, Katsahian S et al (2012) Fever control using external cooling in septic shock: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 185:1088–1095
87. Russell JA, Walley KR, Singer J et al (2008) Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 358:877–887
88. Morelli A, De Castro S, Teboul JL et al (2005) Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med* 31:638–644
89. Hamdulay SS, Al-Khafaji A, Montgomery H (2006) Glucose–insulin and potassium infusions in septic shock. *Chest* 129:800–804



90. Orme RM, Perkins GD, McAuley DF et al (2014) An efficacy and mechanism evaluation study of Levosimendan for the Prevention of Acute organ Dysfunction in Sepsis (LeoPARDS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 15:199
91. Saito T, Takanashi M, Gallagher E et al (1995) Corticosteroid effect on early beta-adrenergic down-regulation during circulatory shock: hemodynamic study and beta-adrenergic receptor assay. *Intensive Care Med* 21:204–210
92. Sakaue M, Hoffman BB (1991) Glucocorticoids induce transcription and expression of the alpha 1B adrenergic receptor gene in DTT1 MF-2 smooth muscle cells. *J Clin Invest* 88:385–389
93. Annane D, Bellissant E (2000) Prognostic value of cortisol response in septic shock. *JAMA* 284:308–309
94. Sprung CL, Annane D, Keh D (2008) Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 358:111–124
95. Morelli A, Ertmer C, Westphal M et al (2013) Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA* 310:1683–1691
96. Ackland GL, Yao ST, Rudiger A et al (2010) Cardioprotection, attenuated systemic inflammation, and survival benefit of beta1-adrenoceptorblockade in severe sepsis in rats. *Crit Care Med* 38:388–394
97. Christensen S, Johansen MB, Timnesen E et al (2011) Preadmission betablocker use and 30-day mortality among patients in intensive care: a cohort study. *Crit Care* 15:R87
98. Macchia A, Romero M, Comignani PD et al (2012) Previous prescription of β -blockers is associated with reduced mortality among patients hospitalized in intensive care units for sepsis. *Crit Care Med* 40:2768–2772
99. Aboab J, Sebille V, Jourdain M et al (2011) Effects of esmolol on systemic and pulmonary hemodynamics and on oxygenation in pigs with hypodynamic endotoxin shock. *Intensive Care Med* 37:1344–1351
100. Hagiwara S, Iwasaka H, Maeda H et al (2009) Landiolol, an ultrashortacting beta1-adrenoceptor antagonist, has protective effects in an LPS-induced systemic inflammation model. *Shock* 31:515–520
101. Suzuki T, Morisaki H, Serita R et al (2005) Infusion of the beta-adrenergic blocker esmolol
102. Mori K, Morisaki H, Yajima S et al (2011) Beta-1 blocker improves survival of septic rats through preservation of gut barrier function. *Intensive Care Med* 37:1849–1856
103. Wilson J, Higgins D, Hutting H, Serkova N et al (2013) Early propranolol treatment induces lung heme-oxygenase-1, attenuates metabolic dysfunction, and improves survival following experimental sepsis. *Crit Care* 17:R195
104. Morelli A, Donati A, Ertmer C et al (2013) Microvascular effects of heart rate control with esmolol in patients with septic shock: a pilot study. *Crit Care Med* 41:2162–2168
105. Heilbrunn SM, Shah P, Bristow MR et al (1989) Increased beta-receptor density and improved hemodynamic response to catecholamine stimulation during long-term metoprolol therapy in heart failure from dilated cardiomyopathy. *Circulation* 79:483–490
106. Berk JL, Hagen JF, Dunn JM (1970) The role of beta adrenergic blockade in the treatment of septic shock. *Surg Gynecol Obstet* 130:1025–1034
107. Gore DC, Wolfe RR (2006) Hemodynamic and metabolic effects of selective beta1 adrenergic blockade during sepsis. *Surgery* 139:686–694
108. Schmitz D, Wilsenack K, Lendemanns S et al (2007) Beta-adrenergic blockade during systemic inflammation: impact on cellular immune functions and survival in a murine model of sepsis. *Resuscitation* 72:286–294
109. Wurtman RJ (1966) Control of epinephrine synthesis by the pituitary and adrenal cortex: possible role in the pathophysiology of chronic stress. *Recent Adv Biol Psychiatry* 9:359–368

