

# Μυοκαρδιοπάθεια της σήψης: Βασικές γνώσεις-Νεότερα δεδομένα

**Μιχαήλ Δ. Παράσχος<sup>1</sup>**  
**Κωνσταντίνος Ε. Μανδραγός<sup>2</sup>**

- <sup>1</sup> Καρδιολόγος-Εντατικολόγος, Επιμελητής Β' ΜΕΘ, ΝΕΕΣ «Κοργιαλένειο-Μπενάκειο».
- <sup>2</sup> Παθολόγος-Εντατικολόγος, συντονιστής Διευθυντής ΜΕΘ, ΝΕΕΣ «Κοργιαλένειο-Μπενάκειο».

Αλληλογραφία:

**Μ.Δ.Παράσχος,**

Εμ. Ροΐδη 16, Ηλιούπολη, 16346.

e-mail: mparashos@gmail.com,

fax.210-6414111.

**Λέξεις κλειδιά:**

Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, μυοκαρδιοπάθεια, σήψη

**Περίληψη:** Η μυοκαρδιακή δυσλειτουργία αποτελεί συχνή επιπλοκή της σοβαρής σήψης και συμβαίνει πάντα στο σηπτικό σοκ. Προσβάλλεται η δεξιά και η αριστερή κοιλία, η συστολική και η διαστολική λειτουργία είναι κατεχοχρήν αναστρέψιμη κατάσταση και σχετίζεται άμεσα με την πρόγνωση του ασθενούς.

Σύμφωνα με την τρέχουσα γνώση για την παθοφυσιολογία της νόσου, μια πλειάδα παραγόντων δρουν σε κυτταρικό και υποκυτταρικό επίπεδο προκαλώντας αλλοιώσεις που οδηγούν σε ανεπάρκεια του οργάνου ( βακτηριδιακές τοξίνες, κυτοκίνες, ορμόνες, διαμεσολαβητές, κυκλοφορούντες καρδιοκατασταλτικοί παράγοντες, τοξικές ρίζες, αλλά και βλάβες στην ομοιοστασία του ασβεστίου, διαταραχές στις αναπνευστικές αλυσίδες και την παραγωγή ενέργειας στο μιτοχόνδριο και ενεργοποίηση της αποπτωτικής οδού). Όμως, παρά το πλήθος των γνώσεων ο ακριβής μηχανισμός παραμένει ένα αίνιγμα.

Θεραπευτικά η αντιμετώπιση της μυοκαρδιοπάθειας στη σήψη ακολουθεί τις κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του σηπτικού συνδρόμου με ταχεία αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου, χορήγηση ευρέως φάσματος χημειοθεραπευτικών, υποστήριξη με αγγειοδραστικά και ινότροπα φάρμακα και ταχύ χειρουργικό έλεγχο της εστίας λοίμωξης, όταν είναι εφικτό.

Προσπάθειες θεραπείας, που στηρίζονται στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς εγκατάστασης της νόσου, ενώ έδωσαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε πειραματικό επίπεδο, στις κλινικές μελέτες δεν μπόρεσαν να τεκμηριώσουν όφελος και έτσι μέχρι σήμερα δεν έχει προστεθεί κάποια εξ' αυτών στη θεραπευτική φαρέτρα.

## Εισαγωγή

Το κλινικό σύνδρομο της σήψης μελετάται εντατικά ανά τον κόσμο, αφού αποδεδειγμένα αποτελεί την 10η πιο συχνή αιτία θανάτου και μάλιστα με θετική δυναμική 1.5% ετησίως.<sup>1</sup> Πλέον του 50% των ασθενών, που εμφανίζει σοβαρή σήψη, σηπτικό σοκ και πολυοργανική ανεπάρκεια, θα πεθάνει, παρά τη βέλτιστη υποστήριξη.<sup>2</sup>

Στην Ελλάδα, η Ομάδα Μελέτης της Σήψης καταγράφει ποσοστό θνητότητας 34% – 49% για ασθενείς της ΜΕΘ με σοβαρή σήψη.<sup>3</sup>

Τα κόστη νοσηλείας, υποστήριξης και αποκατάστασης είναι της τάξης των δεκάδων δισεκατομμυρίων ευρώ ετησίως.

Η επίδραση της σήψης στο καρδιαγγειακό σύστημα ερευνάται εδώ και 5 τουλάχιστον δεκαετίες. Η συχνότητα προσβολής είναι συχνή, ίσως μεγαλύτερη του 50%, ενώ εξ ορισμού υπάρχει στο σηπτικό σοκ. Η εξέλιξη της τεχνολογίας και η κατάρκτηση της γνώσης επιτρέπουν πλέον μελέτες σε κυτταρικό και υποκυτταρικό επίπεδο.

Εκείνο που χαρακτηρίζει την αιμοδυναμική αστάθεια στη σήψη είναι η οξεία αγγειοπληγία. Η σημαντική ελάττωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων δίνει γένεση στο πρώιμο υπερδυναμικό σοκ (υψηλή καρδιακή παροχή, χαμηλές περιφερικές αντιστάσεις, θερμό ερυθρό δέρμα), για να ακολουθήσει το ψυχρό υποδυναμικό σοκ (αντιρροπιστική αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων, χαμηλή καρδιακή παροχή, ιστική υποάρδευση, ψυχρό κολλώδες δέρμα και έναρξη δυσλειτουργίας πολλών οργάνων). Πειραματικές εργασίες έχουν αποδείξει ότι η μυοκαρδιακή αντλία πάσχει ακόμα και στην υπερδυναμική φάση του σηπτικού σοκ.<sup>4</sup>

Τα κυριότερα χαρακτηριστικά της μυοκαρδιοπάθειας στη σήψη είναι η διάταση αμφοτέρων των κοιλιών, το χαμηλό κλάσμα εξώθησης με φυσιολογικές ή χαμηλές πιέσεις πλήρωσης, η ανεπαρκής αύξηση της αρτηριακής πίεσης στη χορήγηση υγρών ενδοφλεβίως, η χαμηλή παροχή παρά την αύξηση των κυκλοφορούντων κατεχολαμινών και το αναστρέψιμο της κατάστασης, όταν αρχίζει η βελτίωση του ασθενούς.

Η παθοφυσιολογία της σήψης και η ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων μελετώνται με καταϊστικούς ρυθμούς τα τελευταία έτη. Σύμφωνα με τις τρέχουσες γνώσεις, η δυσλειτουργία του μυοκαρδίου στη σήψη είναι αποτέλεσμα δράσης συνδυασμού παραγόντων, όπως των βακτηριδιακών τοξινών, των ενδογενώς παραγομένων κυτταροκινών, διαμεσολαβητών, ορμονών, αλλά και καρδιοκατασταλτικών παραγόντων, που δρουν αλλοιώνοντας το φαινότυπο του καρδιοκυττάρου.

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να καταγραφούν τα ήδη γνωστά χαρακτηριστικά της μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας στη σήψη, να υπογραμμισθούν οι πιθανολογούμενοι σήμερα παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί και να αναγραφούν εν συντομία νεότερα στοιχεία

και θεραπευτικοί χειρισμοί της κλινικής αυτής οντότητας.

## Βασικά χαρακτηριστικά της μυοκαρδιοπάθειας της σήψης

Η δυσλειτουργία του μυοκαρδίου στη σήψη διαγιγνώσκεται πολύ πιο συχνά απ' ότι παλαιότερα. Είναι σαφές ότι αυτό οφείλεται στην αύξηση των γνώσεων και των τεχνολογικών μέσων του παρατηρητή και όχι στην αλλαγή συμπεριφοράς του αντικειμένου.

Το ερώτημα, που αρχικά πρέπει να απαντηθεί στον αιμοδυναμικά ασταθή σηπτικό ασθενή, είναι, εάν πάσχει το μυοκάρδιο, η μυοκαρδιακή αντλία ή η αστάθεια είναι αποτέλεσμα της ανεπάρκειας του καρδιαγγειακού συστήματος. Στην αρχική φάση του υπερδυναμικού σοκ με τη δραματική ελάττωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων, η καρδιά αυξάνει την παροχή της, αντιρροπιστικά, για να ανταπεξέλθει της κατάρρευσης του μεταφορτίου, δίδοντας την εικόνα ενός καλά συσπόμενου μυοκαρδίου. Η αναγωγή όμως της καρδιακής παροχής στις υπάρχουσες περιφερικές αντιστάσεις μαρτυρά ότι δεν είναι επαρκής των υπάρχουσών αναγκών. Το μυοκάρδιο φαίνεται ότι προσβάλλεται και πάσχει πρώιμα στη σήψη.<sup>5</sup>

Η είσοδος της ηχοκαρδιογραφίας (διαθωρακικής και διοισοφαγείου) στις ΜΕΘ έδωσε τη δυνατότητα μελέτης βήμα προς βήμα τόσο της διάγνωσης, όσο της εξέλιξης της μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας στη σήψη. Η μελέτη σε αληθινό χρόνο των δομικών αλλαγών και των αιμοδυναμικών παραμέτρων ανέδειξε ότι στην οξεία φάση παρατηρούνται:

- α) ελάττωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας με συχνότερη τη συνολική υποκινησία των τοιχωμάτων, αν και μερικές φορές παρατηρούνται τμηματικές διαταραχές κινητικότητας.<sup>6,7,8</sup>
- β) ελάττωση του κλάσματος εξώθησης της δεξιάς κοιλίας. Το ποσοστό συμμετοχής της δεξιάς κοιλίας καταγράφεται μικρότερο απ' αυτό της αριστεράς. Μάλιστα, δεν είναι εύκολο να διακρίνεις, εάν αυτό οφείλεται σε αμιγή ελάττωση της συσπαστικότητας ή είναι αποτέλεσμα της οξείας πνευμονικής υπέρτασης (cor pulmonale) λόγω υποκείμενου ARDS, μηχανικού αερισμού και εφαρμογής PEEP.<sup>9,10,11,12,13</sup>
- γ) διάταση των κοιλοτήτων τόσο της αριστερής, όσο και της δεξιάς κοιλίας. Για την αριστερή κοιλία ένα ποσοστό, που κυμαίνεται από 11% ως 40%, περιγράφεται στις μελέτες της πρώιμης σήψης και αφού έχει αποκατασταθεί ο ενδαγγειακός όγκος. Η δεξιά κοιλία είναι διατεταμένη μέχρι ποσοστού 32% με ισχυρή συμμετοχή στην παθογένεια, την εγκατάσταση πνευμονικής καρδιάς στο πλαίσιο ARDS και μηχανικού αερισμού.<sup>9,10,11</sup>

- δ) η μελέτη των παραμέτρων και δεικτών της συμβατικής Doppler-ηχοκαρδιογραφίας (διαμιτροειδική ροή, ροή δια των πνευμονικών φλεβών, χρόνος ισοογκικής χάλασης), αλλά και οι νεότερες τεχνικές (παλμικό TDI), ο δείκτης συνολικής μυοκαρδιακής απόδοσης (Tei Index), η μελέτη με τη μονοδιάστατη έγχρωμη Doppler-ηχοκαρδιογραφία (color M-mode) και ο χρόνος επιβράδυνσης του κύματος A της διαμιτροειδικής ροής, αναδεικνύουν την εμφάνιση διαστολικής δυσλειτουργίας και στις δύο κοιλίες (με δυσκολότερη τη μελέτη στη δεξιά) σε ποσοστό περίπου 20% και στην ηπιότερη συνήθως μορφή της, δηλ. τον τύπο της παρατεταμένης χάλασης (εφόσον δεν προϋπάρχει οργανικό παθολογικό υπόστρωμα).<sup>14,15,12,13</sup>
- ε) αύξηση της ενδοτικότητας της αριστερής κοιλίας με στροφή της καμπύλης πίεσης – όγκου προς τ' αριστερά.<sup>16,17</sup>
- στ) σε σχέση πάντα με τις ελαττωμένες περιφερικές αντιστάσεις διαπιστώνονται η μη επαρκής αύξηση της καρδιακής παροχής και του καρδιακού δείκτη, οι δείκτες έργου – παλμού τόσο για την αριστερή, όσο και για τη δεξιά κοιλία είναι ανεπαρκείς ως ελαττωμένοι και παρατηρούνται χαμηλοί όγκοι παλμού.<sup>11</sup>
- ζ) διάταση των στεφανιαίων αρτηριών και υψηλή στεφανιαία ροή.<sup>11</sup>
- η) πιθανή διαταραχή στη στεφανιαία μικροκυκλοφορία.<sup>11</sup>

Ένα άλλο χαρακτηριστικό της οξείας δυσλειτουργίας του μυοκαρδίου στη σήψη αποτελεί το αναστρέψιμο της κατάστασης, που σχετίζεται με την ανάνηψη του ασθενούς. Η αναστροφή συνήθως συμβαίνει 7-10 ημέρες από την οξεία εισβολή.<sup>18,19,20</sup>

Μια σημαντική παρατήρηση για τη μυοκαρδιοπάθεια της σήψης σε αντίθεση με το καρδιογενές σοκ αποτελεί το γεγονός, ότι η ελάττωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας συνοδεύεται με φυσιολογικές ως χαμηλές πιέσεις πλήρωσης της κοιλότητας (με την προϋπόθεση της έκπτυξης του ενδαγγειακού όγκου). Το γεγονός αυτό οφείλεται αφενός στη συχνή συνύπαρξη δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας, που διατηρεί χαμηλές πνευμονικές αντιστάσεις και προφορτίο, αφετέρου στη συχνά παρατηρούμενη αύξηση της ενδοτικότητας της αριστερής κοιλίας, που λειτουργεί ως προσαρμοστικός μηχανισμός στην αλλαγή του προφόρτιου και την αύξηση των διαστάσεων της, όταν υπάρχει ελάττωση στο κλάσμα εξώθησης αυτής.<sup>18,19,20,22</sup>

Το ΗΚΓ στους ασθενείς με σήψη, αλλά και σ' αυτούς με σηπτική μυοκαρδιοπάθεια, δεν παρουσιάζει χαρακτηριστικές αλλαγές. Έχουν περιγραφεί λιγοστές περιπτώσεις με εικόνα οξείας ισχαιμίας με ανάρπωση του ST, μιμούμενες έμφραγμα μυοκαρδίου, συχνότερα όμως εμφανίζονται μη ειδικού τύπου αλλοιώσεις του ST-T. Αρρυθμίες άμεσα σχετιζόμενες με τη σήψη δεν έχουν αποδειχτεί, αλλά σίγουρα αποτελεί πυροδότη υπερκοιλια-

κών ταχυαρρυθμιών στους μετεγχειρητικούς και βαρέως πάσχοντες ασθενείς.<sup>6</sup>

Η διαταραχή του αυτόνομου νευρικού συστήματος είναι αποδεδειγμένη στους ασθενείς με σήψη. Η ελάττωση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας (HRV) αποτελεί σταθερό εύρημα στους βαριά πάσχοντες ασθενείς με σήψη, μαζί με μυοκαρδιακή δυσλειτουργία και ανεπάρκεια πολλών οργάνων και αποτελεί δείκτη κακής πρόγνωσης, με σχεδόν τετραπλασιασμό της θνητότητας.<sup>18,23,24</sup>

Οι ασθενείς με σοβαρή σήψη και σηπτικό σοκ εμφανίζουν παθολογικές τιμές τροπονίνης ορού (τόσο cTnI όσο cTnT) σε ποσοστό 30%-80%. Τα υψηλά επίπεδα τροπονίνης σχετίζονται με ανάγκη για υψηλότερες δόσεις αγγειοδραστικών φαρμάκων και η πρόγνωση των ασθενών είναι χειρότερη.<sup>18,25,26</sup>

Στη διάγνωση της προσβολής του μυοκαρδίου στη σήψη βοηθά η μέτρηση των νατριοδιουρητικών πεπτιδίων. Τόσο το BNP, όσο και το NT-pro-BNP έχουν αυξημένες τιμές στον ορό σηπτικών ασθενών με μυοκαρδιοπάθεια της σήψης και μάλιστα υπάρχει αντίστροφη συσχέτιση με το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Ανιχνεύονται πρώιμα, πριν τα ηχοκαρδιογραφικά ευρήματα, ενώ διακρίνουν πρώιμα τους κακής πρόγνωσης ασθενείς.<sup>18,27</sup>

## Βασικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Μια απ' τις πρώτες υποθέσεις για το μηχανισμό πρόκλησης της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας στη σήψη ήταν η ελάττωση της στεφανιαίας κυκλοφορίας και η πρόκληση καθολικής ισχαιμίας. Σύντομα όμως, η υπόθεση αυτή κατερρίφθη, αφού άμεσες μετρήσεις της στεφανιαίας ροής έδειξαν μάλλον αύξηση αυτής και όχι μείωση.<sup>28,29</sup> Βεβαίως, η ροή στα μεγαλύτερης διαμέτρου αγγεία δεν εξασφαλίζει την επάρκεια στην μικροκυκλοφορία. Υπάρχουν μελέτες, που διαπιστώνουν διαταραχές στη στεφανιαία μικροκυκλοφορία σαν αποτέλεσμα του κυτταρικού οιδήματος, της εναπόθεσης ινώδους, της μετανάστευσης και ενεργοποίησης ουδετεροφίλων, αλλά και όλων των διεργασιών, που χαρακτηρίζουν τη φλεγμονή και οδηγούν σε κυτταρική βλάβη.<sup>30,31</sup>

Από τις πρώτες επίσης υποθέσεις για την πρόκληση της μυοκαρδιοπάθειας στη σήψη ήταν η ύπαρξη στον ορό των ασθενών κάποιων παραγόντων με καρδιοκατασταλτικές ιδιότητες. Η μελέτη των Parrilo et al.<sup>32</sup> απέδειξε την υπόθεση αυτή. Οι τρέχουσες γνώσεις στην υπόθεση αυτή έχουν ως εξής: στο πλάσμα ασθενών με σήψη ανιχνεύονται σε υψηλές συγκεντρώσεις κυτοκίνες, όπως TNF-α, IL-1β και η αναφυλατοξίνη του συμπληρώματος C5-α με ιδιότητες άμεσης καταστολής της μυοκαρδιακής λειτουργίας.<sup>33,34</sup> Παρατηρήθηκε όμως ότι σε καταστάσεις σήψης μετά τραύμα και σοβαρή ενδοτοξαιμία τα ίδια τα μυοκαρδιοκύτταρα παράγουν TNF-α, IL-1β, IL-6,

CINC-1 (cytokine-induced neutrophil chemoattractant-1) και HMGB-1 (high- mobility group box-1), ουσίες δηλ. που καταστέλλουν την ίδια την λειτουργία τους. Αυτός ο μηχανισμός αρνητικής ανατροφοδότησης δεν έχει διευκρινιστεί, γιατί συμβαίνει. Πάντως, μελέτες *ex vivo* καταδεικνύουν ότι στην οξεία φάση της σήψης η καταστολή της λειτουργίας του καρδιοκυττάρου παραμένει, παρά την απουσία επαφής με το σηπτικό ορό.<sup>34,35,36</sup>

Στην οξεία φάση της σοβαρής σήψης και του σηπτικού σοκ οι ασθενείς εμφανίζουν τουλάχιστον 30% αύξηση του βασικού μεταβολισμού και της κατανάλωσης O<sub>2</sub>. Στην παρατεταμένη σήψη και την εμφάνιση συνδρόμου ανεπάρκειας πολλών οργάνων η κατανάλωση O<sub>2</sub> και ο βασικός μεταβολισμός μειώνονται, οι ασθενείς ανέχονται χαμηλότερες τιμές παροχής O<sub>2</sub>, ως εκδήλωση μιας «προς τα κάτω εξισορρόπησης» του μεταβολισμού. Στα καρδιοκύτταρα διαπιστώνεται ελάττωση πρόσληψης κεντονικών σωμάτων, ελευθέρων λιπαρών οξέων και γλυκόζης, ενώ στο κυτταρόπλασμα ανθρώπων, που πέθαναν από σήψη, βρέθηκε αυξημένη εναπόθεση γλυκογόνου και κυστίδια λίπους.<sup>37,38,39,40</sup>

Οι διαταραχές του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος (ΑΝΣ) σχετίζονται άμεσα με την καρδιαγγειακή κατέρριψη στους ασθενείς με σοβαρή σήψη και σηπτικό σοκ. Έχει βρεθεί ότι μηχανισμοί απόπτωσης των νευραξόνων και της νευρογλοίας πυροδοτούνται στη σοβαρή σήψη στους πυρήνες του ΑΝΣ και ότι οι διαταραχές του σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου στην οξεία φάση.<sup>41,42,43</sup>

Στο μυοκαρδιοκύτταρο υπάρχουν πλέον πολλές μελέτες, που αποδεικνύουν διαταραχές στην ομοιοστασία του ασβεστίου κατά τη σήψη. Έχουν παρατηρηθεί ελάττωση του αριθμού των βραδέων L-type καναλιών ασβεστίου και ελάττωση της ευαισθησίας στο ασβέστιο των μυοϊνιδίων κατά τη διάρκεια πειραματικής ενδοτοξιναιμίας.<sup>44,45</sup> Η ελάττωση μάλιστα της ευαισθησίας στο ασβέστιο των μυοϊνιδίων σχετίζεται με αύξηση του μήκους του καρδιοκυττάρου και του μεγέθους των κοιλιών.<sup>46</sup> Άλλες διαταραχές αφορούν στη διακίνηση του ασβεστίου εντός του σαρκοπλασματικού δικτύου. Τα ενζυμικά συστήματα, που ελέγχουν την απελευθέρωση και την επαναπρόσληψη του ασβεστίου, δηλαδή η SERCA-2 (sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase) και η PLB (φωσφολαμβάνες) σαφώς είναι επηρεασμένα, τόσο στην αρχική φάση του υπερδυναμικού σοκ της σήψης, όσο και κατά την εγκατάσταση του υποδυναμικού σοκ, οδηγώντας σε ανεπαρκή μυοκαρδιακή σύσπαση.<sup>47,48,49,50</sup>

Πρόσφατες μελέτες ανέδειξαν τη συμμετοχή των μεταλλοπρωτεϊνών (MMP) της θεμελίου ουσίας στη μυοκαρδιοπάθεια της σήψης. Σε ποντίκια με ενδοτοξιναιμία και οξεία καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρήθηκε ελάττωση των MMP-2 και απελευθέρωση των MMP-9, ενώ η χορήγηση αναστολέων των μεταλλοπρωτεϊνών οδήγησε σε αναστροφή των συμπτωμάτων. Επίσης, η

αύξηση των συγκεντρώσεων των MMP-2 και MMP-9 σχετίζονται με την απόπτωση των καρδιοκυττάρων.<sup>51,52</sup>

Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) και η νιτρική ρίζα ONOO- (περοξυνιτρίνη) σχετίζονται με τη μυοκαρδιοπάθεια της σήψης, έστω και εάν υπάρχουν διαφωνίες. Η σήψη οδηγεί στην παραγωγή της iNOS (της επαγωγίσιμης μορφής της συνθετάσης του NO) στο μυοκάρδιο. Αποτέλεσμα αυτού είναι η παραγωγή υψηλών ποσοτήτων NO με αποτέλεσμα τη μυοκαρδιακή δυσλειτουργία κυρίως μέσω της κυτταροτοξικής περοξυνιτρίνης, παραγώγου του NO απ' την αντίδραση με OH και της υπεροξειδάσης (superoxide). Στα ποντίκια με έλλειψη iNOS η καρδιακή λειτουργία δεν επηρεάζεται στην ενδοτοξιναιμία.<sup>53,54</sup> Επίσης, στους σηπτικούς ασθενείς η χορήγηση μπλε του μεθυλενίου, ενός μη ειδικού αναστολέα του NO, οδηγεί σε καλύτερη μέση αρτηριακή πίεση, λιγότερες ανάγκες αγγειοδραστικών φαρμάκων, αλλά δυστυχώς δεν βελτίωσε το τελικό αποτέλεσμα.<sup>55</sup> Το NO έχει την ιδιότητα ενεργοποίησης της γουανυλικής κυκλάσης και παραγωγής cGMP. Το κυκλικό μονοφωσφορικό γουανύλιο μπορεί να καταστείλει τη μυοκαρδιακή λειτουργία, επηρεάζοντας την ομοιοστασία του ασβεστίου μέσω διαταραχής στα εσωμόλα ρεύματα ασβεστίου ή ελαττώνοντας την ευαισθησία της τροπονίνης I στο ενδοκυττάριο ασβέστιο ή μειώνοντας το ενεργειακό νόμισμα του κυττάρου το cAMP. Εκτός της δράσης στην cGMP το NO και οι νιτρικές ρίζες δρουν κατασταλτικά στις αναπνευστικές αλυσίδες των μιτοχονδρίων και αναστέλλουν τον κύκλο του Krebs με αποτέλεσμα διαταραχή στην παραγωγή των ενώσεων υψηλής ενέργειας.<sup>56,57,58,59</sup>

Η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων στη σήψη έχει από πολλές μελέτες συνδεθεί με την εμφάνιση μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας, αλλά και την τελική έκβαση των ασθενών. Οι βλάβες αφορούν στην αναστολή της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης και την παραγωγή ATP, βλάβες στο μιτοχονδριακό DNA, αλλά και στους πόρους μεταφοράς/επικοινωνίας του οργανιλλίου με το κυτταρόπλασμα. Οι περισσότερες βλάβες είναι αποτέλεσμα δράσης του NO και των τοξικών νιτρικών ριζών.<sup>60,61,62,63</sup>

Πολλές μελέτες αποδεικνύουν την ενεργοποίηση διαφόρων κασπασών στη σήψη. Η πυροδότηση των αποπτωτικών μηχανισμών σχετίζεται με την εμφάνιση μυοκαρδιοπάθειας.<sup>64,65,66,67</sup> Επίσης, η ενεργοποίηση της κασπάσης-3 λόγω ενδοτοξιναιμίας σχετίζεται με διασπάσεις των συστατών πρωτεϊνών, αναδιάταξη των σαρκομεριδίων και αλλοίωση της ευαισθησίας στο ασβέστιο των μυοϊνιδίων.<sup>68,69,70</sup> Τα στοιχεία αυτά οδήγησαν στην εφαρμογή αντι-αποπτωτικών φαρμακευτικών χειρισμών σε πειραματικό στάδιο.

## Πρόγνωση και Θεραπευτικοί μηχανισμοί

Η σήψη και ιδιαίτερα οι σοβαρές μορφές αυτής, σοβαρή σήψη, σηπτικό σοκ και ανεπάρκεια πολλών οργάνων, συνοδεύονται με υψηλή θνησιμότητα, που φτάνει και ξεπερνά το 50% στους ασθενείς που αντιμετωπίζονται στις ΜΕΘ.

Η μυοκαρδιοπάθεια της σήψης ως ανεξάρτητη οντότητα είναι δύσκολο να εκτιμηθεί στο πόσο συμμετέχει και με ποιο τρόπο στην πρόγνωση των ασθενών αυτών. Υπάρχουν τόσο διαφορετικοί παράγοντες και συνθήκες, που αφορούν στον άρρωστο, στο μικροοργανισμό, στον γιατρό, στο σύστημα παροχής υγείας, στον τεχνολογικό εξοπλισμό, που κάνουν σχεδόν αδύνατη την εκτίμηση πρόγνωσης των σηπτικών ασθενών με ή χωρίς μυοκαρδιοπάθεια.

Οι υπάρχουσες μελέτες μαρτυρούν πως το χαμηλό κλάσμα εξώθησης σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση και πως η παρατεταμένα υπερκινητική, γρήγορη με υψηλή παροχή αριστερή κοιλία έχει ακόμα φτωχότερη πρόγνωση.

Τέλος, η αρχική παρατήρηση ότι το χαμηλό κλάσμα εξώθησης και η διάταση των κοιλοτήτων αποτελούν προστατευτικό μηχανισμό και σχετίζονται με καλύτερη πρόγνωση, δεν αποδείχθηκαν.

Η θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με σήψη γίνεται με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες, όπως αυτές εκφράζονται από τη Sepsis Campaign 2010.

Ένας μεγάλος αριθμός μελετών σε πειραματόζωα και περιορισμένος αριθμός μελετών σε αρχικές φάσεις σε πάσχοντες αφορούν σε νέες θεραπείες, αλλά και θεραπευτικές τακτικές, σύμφωνα με τις νεότερες γνώσεις από την παθοφυσιολογία της σήψης.

Η χορήγηση αντισωμάτων κατά του TNF-α (anti-TNF antibody F(ab) 2 fragment, afelimomab), αντισωμάτων κατά των υποδοχέων της IL-1β, αντιλιποπολυσακχαριδικά αντισώματα, παρά τη βελτίωση των διαφόρων παθοφυσιολογικών παραμέτρων στο πείραμα, δεν μείωσαν την τελική έκβαση στις κλινικές μελέτες.<sup>71,72</sup> Οι αναστολείς του NO, το μπλε του μεθυλενίου, ενώ σε πειραματικό επίπεδο βελτίωσαν και τη θνητότητα, στην κλινική μελέτη απέτυχαν στη μείωση της θνητότητας παρά τη βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων.<sup>73</sup>

Οι στατίνες, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, αιμοδιήθηση, αιμοδιάλυση και φίλτρα προσρόφησης ενδοτοξινών, συγχορήγηση β-αναστολέων και αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης, αντιαποπτωτικές στρατηγικές (π.χ. αναστολή κασπάσης 3, κυκλοσπορίνη Α) είναι προσπάθειες που αναφέρονται στη βιβλιογραφία, αλλά οι περισσότερες απαιτούν μελέτες μεγαλύτερου αριθμού ασθενών για να τεκμηριώσουν πραγματικό όφελος. Ο ρόλος των θεραπειών αυτών στη μυοκαρδιοπάθεια της σήψης, σαφώς και είναι άγνωστος ή τουλάχιστον υποθετικός.

## Συμπεράσματα

Στη σήψη το μυοκάρδιο προσβάλλεται συχνά, ενώ στο σηπτικό σοκ πάντα. Η μυοκαρδιοπάθεια της σήψης ξεκινά νωρίς, ακόμα και στη φάση του υπερδυναμικού σοκ, όταν η καρδιακή παροχή είναι αυξημένη και η καρδιά υπερσυστέλλεται. Φαίνεται πως στις περισσότερες περιπτώσεις είναι αναστρέψιμη, περίπου την 7η-10η ημέρα από την εισβολή του σηπτικού συνδρόμου και σχετίζεται με τη βελτίωση του ασθενούς. Η εγκατάστασή της συνοδεύεται με μεγαλύτερες δόσεις αγγειοδραστικών φαρμάκων και με χειρότερη πρόγνωση.

Αλλά ποιοι είναι οι μηχανισμοί, που οδηγούν στη δυσλειτουργία του μυοκαρδίου στη σήψη; Η εντατική έρευνα έχει εντοπίσει ποικίλους μηχανισμούς, που συμμετέχουν στη μορφή αυτής της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας, όπως η ύπαρξη διαφόρων καρδιοκατασταλτικών διαμεσολαβητών, διαταραχών στην ομοιοστασία του ασβεστίου στο μυοκαρδιοκύτταρο, δυσλειτουργία του μιτοχονδρίου, ενεργοποίηση της οδού της απόπτωσης, κ.α. Κάθε ένας απ' αυτούς όμως δεν είναι αρκετός να φωτίσει την παθοφυσιολογία της νόσου. Παρατηρώντας την εγκατάσταση, την εξέλιξη και την υποχώρηση της μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας στη σήψη, δίδεται η εντύπωση ότι πληροί την εικόνα του απόπληκτου (stunned) και χειμάζοντος (hibernated) μυοκαρδίου, όπως τα γνωρίσαμε μέσα από τις μελέτες των Rahimtoola και Braunwald.

Ίσως, οι μηχανισμοί που έχουν παρατηρηθεί να αποτελούν μέρος του φαινομένου προσαρμογής του μυοκαρδιοκυττάρου σε συνθήκες χαμηλής παροχής και υποξίας, μιας «προς τα κάτω» ρύθμισης της ισορροπίας του κυττάρου για επιβίωση με δυνατότητα αναστροφής της διαδικασίας και ανάνηψης, όταν οι συνθήκες ενέργειας το επιτρέπουν, ή καταστροφής και θανάτου, όταν η ισχύς, η «δόση» του ισχαιμικού-υποξαιμικού σοκ, δεν μπορεί να αντιμετωπισθεί από τις εφεδρείες των μεταβολικών μηχανισμών προστασίας του κυττάρου.

## Summary:

**Sepsis-induced cardiomyopathy: basics and newer data.**  
**M.D. Paraschos, K.E. Mandragos.**

Sepsis-induced cardiomyopathy is a well-described complication of severe sepsis and septic shock. The pathophysiological mechanisms underlying this process are many (various cardiosuppressive mediators, multiple molecular mechanisms as alternations of calcium homeostasis, mitochondrial dysfunction, myocardial apoptosis) but the precise cause remains unclear to date.

Cardiomyopathy in sepsis involves both the right and the left side of the heart, systole and diastole, is reversible and has prognostic value.

Prompt and adequate fluid replacement, antibiotic thera-

py and surgical removal of the infectious focus - if feasible - are the only causal line of therapy.

**Key words:** acute heart failure, cardiomyopathy, sepsis

### Βιβλιογραφία:

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. 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. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med*. 2003;31:2332–2338.
3. Πρώτη ημερίδα της Ελληνικής Ομάδας Μελέτης Σήψης, Αθήνα 2009.
4. Yearbook of intensive care and emergency medicine 2009, J.-L. Vincent, Springer
5. Weisel RD, Vito L, Dennis RC, Hechtman HB (1977) Myocardial depression during sepsis. *Am J Surg* 133:512–521.
6. U Muller-Werdan, M Buerke, H Ebelt, et al. Septic cardiomyopathy – A not yet discovered cardiomyopathy? *Exp Clin Cardiol* 2006;11(3):226–236.
7. Septic cardiomyopathy. Antoine Vieillard-Baron, *Annals of Intensive Care* 2011
8. Grocott-Mason RM, Shah AM (1998) Cardiac dysfunction in sepsis: new theories and clinical implications. *Intensive Care Med* 24:286–295.
9. Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K, Dubourg O, Jardin F (2003) Hemodynamic instability in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 168:1270–1276.
10. Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, Brenner M, Kovacs JA, Wesley RA, Parrillo JE (1989) The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *N Engl J Med* 321:280–287.
11. Hung J, Lew WYW (1993) Temporal sequence of endotoxin-induced systolic and diastolic dysfunction myocardial depression in rabbits. *Am J Physiol* 265:H810–H819.
12. Jafri SM, Lavine S, Field BE, Bahorzian MT, Carlson MW (1990) Left ventricular diastolic function in sepsis. *Crit Care Med* 18:709–714.
13. Munt B, Jue J, Gin K, Fenwick J, Tweeddale M (1998) Diastolic filling in human severe sepsis: an echocardiographic study. *Crit Care Med* 26:1829–1833
14. Vignon P, Allot V, Lesage J, Martailié JF, Aldigier JC, François B, Gastinne H (2007) Diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction in the setting of acute changes in loading conditions. *Crit Care* 11:R43.
15. Ν.Νεάρχου. Διαστολική Λειτουργία. Φυσιολογία-Παθολογία. Συμβατικές & Νεότερες Doppler τεχνικές. Ιατρικές εκδόσεις Κωνσταντάρας, 2008.
16. Μ.Δ.Παράσχος, et al. Χρήση του δείκτη TAPSE στην εκτίμηση της δεξιάς κοιλίας στην μυοκαρδιακή δυσλειτουργία της σήψης. 130 Πανελλήνιο συνέδριο Εντατικής Θεραπείας, Αθήνα 2010.
17. Μ.Δ.Παράσχος, et al. Χρήση του Tei Index στην μυοκαρδιακή δυσλειτουργία της σήψης. 130 Πανελλήνιο συνέδριο Εντατικής Θεραπείας, Αθήνα 2010.
18. Burkhoff D, Mirsky I, Suga H. Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis: a guide for clinical, translational, and basic researchers. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005 Aug;289(2):H501-12.
19. Jardin F, Fourme T, Page B, Loubières Y, Vieillard-Baron A, Beauchet A, Bourdarias JP: Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: a longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. *Chest* 1999, 116: 1354-1359.
20. Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, Arthaud M, Féger F, Rouby JJ: Acute left ventricular dilatation and shock-induced myocardial dysfunction. *Crit Care Med* 2009, 37: 441-447.
21. Vincent JL, Reuse C, Frank N, Contempré B, Kahn RJ: Right ventricular dysfunction in septic shock: assessment by measurements of right ventricular ejection fraction using thermodilution technique. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989, 33: 34-38.
22. Kimchi A, Ellrodt AG, Berman DS, Riedinger MS, Swan HJC, Murata GH: Right ventricular performance in septic shock: A combined radionuclide and hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 1984, 4: 945-951.
23. Parker MM, McCarthy KE, Ognibene FP, Parrillo JE: Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest* 1990, 97: 126-131.
24. Vieillard-Baron A, Schmitt JM, Beauchet A, Augarde R, Prin S, Page B, Jardin F: Early preload adaptation in septic shock? A transesophageal echocardiographic study. *Anesthesiology* 2001, 94: 400-406.
25. Etchecopar-Chevreuil C, François B, Clavel M, Pichon N, Gastinne H, Vignon P: Cardiac morphological and functional changes during early septic shock: a transesophageal echocardiographic study. *Intensive Care Med* 2008, 34: 250-256.
26. Winchell RJ, Hoyt DB. Spectral analysis of heart rate variability in the ICU: A measure of autonomic function. *J Surg Res* 1996;63:11-6.
27. Schmidt H, Möller-Werdan U, Hoffmann T, et al. Autonomic dysfunction predicts mortality in patients with multiple organ dysfunction syndrome of different

- age groups. Crit Care Med 2005;33:1994-2002.
28. Spies C, Haude V, Fitzner R, et al. Serum cardiac troponin T as a prognostic marker in early sepsis. Chest 1998;113:1055-63.
  29. Wu AH. Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: Myocardial necrosis or reversible myocardial depression? Intensive Care Med 2001;27:959-61.
  30. Brueckmann M, Huhle G, Lang S, et al. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with severe sepsis. Circulation 2005;112:527-34.
  31. Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, et al. Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. Crit Care Med 2004;32:660-5.
  32. Maeder M, Ammann P, Kiowski W, Rickli H. B-type natriuretic peptide in patients with sepsis and preserved left ventricular ejection fraction. Eur J Heart Fail 2005;7:1164-7
  33. Witthaut R, Busch C, Fraunberger P, et al. Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: Impact of interleukin-6 and sepsis-associated left ventricular dysfunction. Intensive Care Med 2003;29:1696-702.
  34. Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM, Natanson C, Parrillo JE. (1986) The coronary circulation in human septic shock. Circulation 73:637-44.
  35. Dhainaut JF, et al. (1987) Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose, and ketones in patients with septic shock. Circulation 75:533-41.
  36. Groeneveld AB, et al. (1991) Maldistribution of heterogeneous coronary blood flow during canine endotoxin shock. Cardiovasc. Res. 25:80-8.
  37. Solomon MA, et al. (1994) Myocardial energy metabolism and morphology in a canine model of sepsis. Am. J. Physiol. 266:H757-68.
  38. Madorin WS, et al. (2004) Cardiac myocytes activated by septic plasma promote neutrophil transendothelial migration: role of platelet-activating factor and the chemokines LIX and KC. Circ. Res. 94:944-51.
  39. Chagnon F, Bentourkia M, Lecomte R, Lessard M, Lesur O. (2006) Endotoxin-induced heart dysfunction in rats: assessment of myocardial perfusion and permeability and the role of fluid resuscitation. Crit. Care Med. 34:127-33.
  40. Yu P, et al. (1997) Myocardial collagen changes and edema in rats with hyperdynamic sepsis. Crit. Care Med. 25:657-62.
  41. Hotchkiss RS, et al. (1991) Evaluation of the role of cellular hypoxia in sepsis by the hypoxic marker [18F] fluoromisonidazole. Am. J. Physiol. 261:R965-72.
  42. Parrillo JE, et al. (1985) 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. 76:1539-53.
  43. Kumar A, et al. (1996) Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. J. Exp. Med. 183:949-58.
  44. Finkel MS, et al. (1992) Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. Science 257:387-9.
  45. Niederbichler AD, et al. (2006) An essential role for complement C5a in the pathogenesis of septic cardiac dysfunction. J. Exp. Med. 203:53-61.
  46. Abi-Gerges N, et al. (1999) Sequential changes in autonomic regulation of cardiac myocytes after in vivo endotoxin injection in rat. Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 160:1196-204.
  47. Mebazaa A, et al. (2001) Activation of cardiac endothelium as a compensatory component in endotoxin-induced cardiomyopathy: role of endothelin, prostaglandins, and nitric oxide. Circulation 104:3137-44.
  48. Levy RJ, et al. (2005) Evidence of myocardial hibernation in the septic heart. Crit. Care Med. 33:2752-6.
  49. Sharshar T, et al. (2003) Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock. Lancet 362:1799-805.
  50. Sharshar T, et al. (2004) The neuropathology of septic shock. Brain Pathol. 14:21-33.
  51. Annane D, et al. (1999) Inappropriate sympathetic activation at onset of septic shock: a spectral analysis approach. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 160:458-65.
  52. Korach M, et al. (2001) Cardiac variability in critically ill adults: influence of sepsis. Crit. Care Med. 29:1380-5.
  53. Tavernier B, Garrigue D, Bouille C, Vallet B, Adnet P. (1998) Myofilament calcium sensitivity is decreased in skinned cardiac fibres of endotoxin- treated rabbits. Cardiovasc. Res. 38:472-9.
  54. Tavernier B, et al. (2001) Phosphorylation-dependent alteration in myofilament Ca<sup>2+</sup> sensitivity but normal mitochondrial function in septic heart. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 163:362-7.
  55. Shah AM. (1996) Paracrine modulation of heart cell function by endothelial cells. Cardiovasc. Res. 31:847-67.
  56. Hagemann D, Xiao RP. (2002) Dual site phospholamban phosphorylation and its physiological relevance in the heart. Trends Cardiovasc. Med. 12:51-6.
  57. Vangheluwe P, Raeymaekers L, Dode L, Wuytack F. (2005) Modulating sarco(endo)plasmic reticulum

- Ca<sup>2+</sup> ATPase 2 (SERCA2) activity: cell biological implications. *Cell Calcium* 38:291–302.
58. Wu LL, Ji Y, Dong LW, Liu MS. (2001) Calcium uptake by sarcoplasmic reticulum is impaired during the hypodynamic phase of sepsis in the rat heart. *Shock* 15:49–55.
59. Wu LL, Tang C, Dong LW, Liu MS. (2002) Altered phospholamban-calcium ATPase interaction in cardiac sarcoplasmic reticulum during the progression of sepsis. *Shock* 17:389–93.
60. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev.* 2007;87:315–424.
61. Ullrich R, Scherrer-Crosbie M, Bloch KD, Ichinose F, Nakajima H, Picard MH, Zapol WM, Quezado ZM. Congenital deficiency of nitric oxide synthase 2 protects against endotoxin-induced myocardial dysfunction in mice. *Circulation.* 2000;102:1440–1446.
62. Kirov MY, Evgenov OV, Evgenov NV, Egorina EM, Sovershaev MA, Sveinbjornsson B, Nedashkovsky EV, Bjertanaes LJ. Infusion of methylene blue in human septic shock: a pilot, randomized, controlled study. *Crit Care Med.* 2001;29:1860–1867.
63. Ishida H, Ichimori K, Hirota Y, Fukahori M, Nakazawa H. (1996) Peroxynitrite-induced cardiac myocyte injury. *Free Radic. Biol. Med.* 20:343–50
64. Heusch G, Schulz R. (2000) The biology of myocardial hibernation. *Trends Cardiovasc. Med.* 10: 108–14.
65. Brealey D, et al. (2002) Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 360:219–23
66. Brealey D, et al. (2004) Mitochondrial dysfunction in a long-term rodent model of sepsis and organ failure. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 286:R491–7.
67. Larche J, et al. (2006) Inhibition of mitochondrial permeability transition prevents sepsis-induced myocardial dysfunction and mortality. *J. Am. Coll. Cardiol.* 48:377–85.
68. Bergmann MW, Loser P, Dietz R, von Harsdorf R. (2001) Effect of NF-kappa B inhibition on TNF-alpha-induced apoptosis and downstream pathways in cardiomyocytes. *J. Mol. Cell Cardiol.* 33:1223–32.
69. Fauvel H, Marchetti P, Chopin C, Formstecher P, Neviere R. (2001) Differential effects of caspase inhibitors on endotoxin-induced myocardial dysfunction and heart apoptosis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 280:H1608–14.
70. McDonald TE, Grinman MN, Carthy CM, Walley KR. (2000) Endotoxin infusion in rats induces apoptotic and survival pathways in hearts. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 279: H2053–61.
71. Kumar A, Schupp E, Bunnell E, Ali A, Milcarek B, Parrillo J: Cardiovascular response to dobutamine stress predicts outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 2008, 12: R35.
72. Panacek EA, Marshall JC, Alberson TE, Johnson DH, Johnson S, MacArthur RD, Miller M, Barchuk WT, Fischkoff S, Kaul M, Teoh L, Van Meter L, Daum L, Lemeshow S, Hicklin G, Doig C. Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F(ab<sub>2</sub>) fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels. *Crit Care Med.* 2004;32:2173–2182.