ŠIUOLAIKINIS KARDIOGENINIO ŠOKO GYDYMAS

Ieva Rudinskaitė¹, Giedrius Navickas^{2,4}, Robertas Stasys Samalavičius^{1,3,4}, Pranas Šerpytis^{1,2,3,4}

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, ²Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų
Širdies ir kraujagyslių ligų klinika, ³Vilniaus universitetas, Klinikinės medicinos institutas,
Skubios medicinos klinika, ⁴Vilniaus universiteto Santaros klinikos

Raktažodžiai: kardiogeninis šokas, simpatomimetikai, vazopresoriai, inotropai.

Santrauka

Kardiogeninis šokas (KŠ) – tai klinikinė būklė, kuriai būdingas sumažėjęs širdies minutinis tūris, hipoperfuzija, dauginis organų nepakankamumas ir didelis mirtingumas. Ūmus miokardo infarktas yra pagrindinė KŠ priežastis, kuri sudaro apie trečdalį visų KŠ atvejų. Klinikinis KŠ apibrėžimas dažniausiai remiasi hemodinamikos kriterijais ir hipoperfuzijos požymiais. Siekiant atkurti hemodinamiką ir pagerinti organų perfuziją, KŠ gydymui skiriami vazopresoriai ir inotropai. Mokslinėje literatūroje nurodoma, kad norepinefrinas yra pirmo pasirinkimo vaistas KŠ gydymui, o esant mažam širdies minutiniam tūriui, pridedami inotropai, dažniausiai – dobutaminas ir milrinonas. Tikslas – apžvelgti 2016–2021 m. publikuotų mokslinių straipsnių, aprašančių šiuolaikinį kardiogeninio šoko gydymą, duomenis.

Metodika. Atlikta sisteminė mokslinės literatūros apžvalga. Duomenys buvo renkami PubMed, ScienceDirect, ClinicalKey, Cochrane Library duomenų bazėse. Analizei buvo naudojami viso teksto straipsniai, kurių pavadinimas, santrauka ir raktažodžiai atitiko apžvalgos tikslą. Naudoti raktažodžiai: cardiogenic shock, inotropes, vasopressors. Analizuotos tik anglų kalba skelbtos 2016–2021 m. publikacijos. Literatūros apžvalgai atrinkta 19 straipsnių. Rezultatai. Esant hipotenzijai ar vazoplegijai pirmo pasirinkimo vaistas – norepinefrinas. Jei kraujospūdis normalus, skiriami inotropai. Norepinefrino skyrimas susijęs su mažesniu pacientų mirtingumu, retesnėmis aritmijomis ir rečiau išsivystančiu refrakteriniu kardiogeniniu šoku. Literatūroje nurodoma, kad norepinefrino ir levosimendano ar dobutamino kombinacija yra tinkama kardiogeninio šoko gydymui. Epinefrinas dėl α ir β adrenerginio poveikio miokardui yra mažiausiai saugus ir susijęs su didesniu mirtingumu. Dopaminas susijęs su dažnesnėmis

aritmijomis, tachikardija ir didesniu mirtingumu. Levosimendanas pasižymi teigiamu inotropiniu poveikiu ir *Tako-tsubo* kardiomiopatijos metu gali būti skiriamas kaip alternatyva katecholaminams. Šiuo metu trūksta randomizuotų, didelės apimties tyrimų, kuriuose būtų nagrinėjami skirtingi KŠ gydymo metodai.

Išvadas

Kardiogeninis šokas (KŠ) – tai klinikinė būklė, kuriai būdingas sumažėjęs širdies minutinis tūris (ŠMT), hipoperfuzija, dauginis organų nepakankamumas ir didelis mirtingumas [1]. Ūmus miokardo infarktas (ŪMI) yra pagrindinė KŠ priežastis, kuri sudaro apie trečdalį visų KŠ atvejų [2]. Literatūroje nurodoma, kad KŠ išsivysto pažeidus >40% funkcionuojančio miokardo [3]. Mechaninės komplikacijos, tokios kaip įgytas skilvelio pertvaros defektas, laisvos sienos ir papiliarinio raumens plyšimas arba disfunkcija su ūmia mitraline regurgitacija, *Tako-tsubo* kardiomiopatija yra retesnės KŠ priežastys [3–5]. KŠ diagnozuojamas, kai tenkinami visi iš išvardintų kriterijų: 1) sistolinis arterinis kraujo spaudimas (sAKS) <90 mm Hg $\geq$ 30 min arba reikalingos farmakologinės ar/ir mechaninės sAKS palaikymo $\geq$ 90 mm Hg priemonės, 2) klinikiniai plaučių edemos ar padidėjusio kairiojo skilvelio (KS) prisipildymo slėgio požymiai (plaučių kapiliarų pleištinis spaudimas (PKPS) >18 mm Hg, 3) yra bent vienas sutrikusios organų perfuzijos požymis: sutrikusi sąmonė, šalta, drėgna oda bei galūnės, šlapimo išsiskyrimas <30 ml/val., serumo laktato koncentracija > 2,0 mmol/l. Sumažėjęs širdies indeksas (ŠI) ($\leq$ 2,2 L/min) yra papildomas KŠ diagnostinis kriterijus [5].

KŠ yra pagrindinė pacientų su ŪMI mirties priežastis [5]. Remiantis IABP-SHOCK II (angl. – Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II) ir kitų tyrimų duomenimis, nepaisant inotropų ir vazopresorių skyrimo, taikytos intraaortinės balioninės kontrapulsacijos, pacientų su ŪMI mirštamumas siekia apie 40–80% [5,6]. KŠ dėl platesnio miokardo pažeidimo ir greitesnės ląstelių nekrozės yra

dažnesnis tarp pacientų su STEMI (angl. – ST-elevation myocardial infarction), tačiau NSTEMI (angl. – Non-ST-elevation myocardial infarction) pacientų mirtingumas dėl vyresnio amžiaus, labiau pažengusių trijų vainikinių arterijų (VAL) ir gretutinių ligų, sumažėjusios išmetimo frakcijos (IF) ir rečiau atliekamų koronarografijų yra 10% didesnis [5]. Pacientai su KŠ dažniausiai miršta per pirmąsias 3 dienas, todėl sprendimas dėl gydymo taktikos turi būti priimtas kaip galima greičiau [1,6].

Siekiant atkurti hemodinamiką ir pagerinti organų perfuziją yra skiriami vazopresoriai, kurie sukelia vazokonstrikciją ir sisteminį kraujagyslių pasipriešinimą, bei inotropai, kurie skatina širdies kontraktinę funkciją, todėl didėja vidutinis arterinis kraujospūdis (VAS) ir gerėja vidaus organų kraujotaka [2,5,7].

Pagrindinis KŠ gydymo tikslas – atkurti pakankamą makro- ir mikrocirkuliaciją, siekiant užtikrinti pastovų deguonies tiekimą ląsteliniam lygmenyje bei reguliuoti sisteminį imuninį atsaką, kad būtų išvengta funkcinio ir morfologinio ląstelių pažeidimo, taip užkertant kelią organų disfunkcijai, o vėliau ir nepakankamumui [7]. Apie inotropų ir vazopresorių naudojimą KŠ gydymui pradėti kalbėti dar 1950m., tačiau jų skyrimas išlieka kontraversiškas [6]. Mokslinėje literatūroje nurodoma, kad norepinefrinas (NE) yra pirmo pasirinkimo vaistas KŠ gydymui, o esant mažam ŠMT pridedami inotropai, iš kurių dažniausiai naudojami – dobutaminas ir milrinonas [2,8,9]. Vis dėlto šie vaistai yra susiję su aritmijomis, jų poveikyje didėjant kontraktiškumui, pokrūviui ar mažėjant koronarų perfuzijai gali padidėti miokardo deguonies poreikis, todėl klinikinėje praktikoje inotropai ir vazopresoriai turėtų būti skiriami mažiausiomis dozėmis ir kaip galima trumpiau (3 lentelė) [2,3,6].

Tikslas – apžvelgti 2016-2021m. publikuotų mokslinių straipsnių, aprašančių šiuolaikinį kardiogeninio šoko gydymą, duomenis.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta mokslinės literatūros apžvalga. Duomenys buvo renkami PubMed, ScienceDirect, ClinicalKey, Cochrane Library duomenų bazėse. Analizei buvo naudojami viso teksto straipsniai, kurių pavadinimas, santrauka ir raktažodžiai atitiko apžvalgos tikslą. Naudoti raktažodžiai: cardiogenic shock, inotropes, vasopressors. Analizuotos tik anglų kalba skelbtos 2016-2021 m. publikacijos. Literatūros apžvalgai atrinkta 19 straipsnių.

Tyrimo rezultatai

Vazopresoriai. Vazopresoriai skirstomi į dvi grupes: 1) adrenerginiai: norepinefrinas, fenilefrinas, epinefrinas, dopaminas, dobutaminas ir izoproterenolis; 2) neadrener-

giniai: angiotenzinas II ir azoto oksido (NO) inhibitoriai, tačiau daugelis vaistų pasižymi ir vazopresiniu, ir inotropiniu poveikiu [3]. Remiantis gairėmis bei ekspertų išvadomis, pirmo pasirinkimo vazopresoriai šoko (kardiogeninio, sepsinio, hipovoleminio) gydymui yra NE arba dopaminas, tačiau mokslinių tyrimų, kuriuose būtų lyginamas vazopresorių veiksmingumas KŠ metu, trūksta [9].

Norepinefrinas. Tai α -adrenerginių receptorių agonistas, kuris pirmą kartą KŠ gydymui pradėtas naudoti 1953 metais [6]. NE poveikyje didėja sisteminis kraujospūdis, pulsas, periferinis kraujagyslių pasipriešinimas bei sistolinis tūris (ST). NE naudojamas kaip pirmo pasirinkimo kraujospūdį didinantis vaistas (IIB klasė, B įrodymų lygis), skiriamas dažniau nei dopaminas [1,3]. Remiantis randomizuoto SOAP II (angl. Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients II) tyrimo, kurio metu pacientams su KŠ buvo skirtas dopaminas arba NE ir kt. studijų duomenimis, nustatyta, kad NE padeda reikšmingai sumažinti mirtingumą, tačiau taikant mechaninės kraujotakos palaikymo priemones (MKPP), pavyzdžiui, Impella, stebimi priešingi rezultatai. Pastebėta, kad refrakterinis KŠ skiriant NE išsivysto rečiau. Esant žemam kraujospūdžiui, Europos kardiologų draugijos (EKD) ūmaus ir lėtinio širdies nepakankamumo (ŠN) gairės (2021 m.) rekomenduoja NE kombinaciją su inotropu [1,5].

Epinefrinas. Tai vazopresorių grupės atstovas, kuris, veikdamas β_2 receptorių lygiuosiuose raumenyse, didina ST ir ŠMT bei mažina sisteminį kraujagyslių pasipriešinimą (SKP). Epinefrino poveikyje didėja plaučių kraujagyslių pasipriešinimas ir dešiniojo skilvelio pokrūvis. Padažnęjus širdies ritmui, padidėja miokardo deguonies poreikis, todėl dėl galimo išemijos išsivystymo epinefrinas nėra skiriamas dekompensuoto širdies nepakankamumo (ŠN) paūmėjimo metu [3]. B. Levy ir kt. paskelbė pirmąją randomizuotą studiją, kurioje buvo lyginamas epinefrino ir NE poveikis KŠ pacientams po ŪMI, tačiau dėl dažnesnio refrakterinio KŠ, epinefrino gr. (epinefrino gr. 37% vs. NE gr. 7%, $p=0,008$) tyrimas buvo nutrauktas. Pastebėta, kad epinefrinas susijęs su didesniu širdies susitraukimų dažniu (ŠSD) ir laktacidoze [10]. Prospektyvinis 216 pacientų su KŠ tyrimas atskleidė, kad iš vazopresorių ir inotropų, būtent, epinefrinas yra susijęs su didesniu 90 dienų mirtingumu ir prastesniais širdies bei inkstų funkcijos rodikliais [5]. Remiantis 16 studijų metaanalizės rezultatais, KŠ metu epinefrinas 3,3 karto padidina mirties tikimybę, palyginus su kitais vaistais. Autorių teigimu, siekiant sumažinti mirtingumą bei išvengti pavojingų komplikacijų skiriant epinefriną, NE ir dobutamino ar levosimendano kombinacija yra saugesnė KŠ gydymo alternatyva [5].

Dopaminas. Tai catecholaminas, natūralus NE ir epinefrino pirmtakas, kurio poveikis priklauso nuo dozės: skiriamas

mažomis dozėmis jungiasi prie dopaminerginių receptorių ir sukelia vazodilataciją (ypač blužnies ir inkstų arterijose), o didelėmis dozėmis veikia kaip β_1 agnositas ir pasižymi inotropiniu poveikiu. Skiriamas dar didesnėmis dozėmis, dopaminas stimuliuoja α receptorius, todėl sukelia periferinių kraujagyslių vazokonstrikciją ir didina kraujospūdį [6]. KŠ metu dopamino poveikyje padažnėja pulsas, didėja ŠMT ir ST, KS diastolinis užpildymo slėgis bei sumažėja SKP [3]. Remiantis anksčiau aptarto SOAP II tyrimo duomenimis, nustatyta, kad dopaminas yra susijęs su dažnesnėmis aritmijomis ir didesniu mirtingumu 28 dienų laikotarpiu [3,5]. Atsiradusios tachikardijos ir vazokonstrikcijos poveikyje didėja deguonies poreikis, sutrinka deguonies tiekimas, o tai gali sukelti išemiją ir aritmijas. Jei KŠ metu reikalinga VAS korekcija, EKD 2021 m. gairės nurodo, kad NE, lyginant su dopaminu, yra tinkamesnis pasirinkimas [1].

Vazopresinas. Tai hormonas, kuris, prisijungęs prie kraujagyslių lygiuosiuose raumenyse esančių V1 receptorių, sukelia vazokonstrikciją, o stimuliuodamas V2 receptorius, skatina vandens reabsorbciją inkstų kanalėliuose (antidiuretinis poveikis). Lyginant su epinefrinu, pastebėta, kad esant kardiopulmoniniam nepakankamumui, vazopresinas pasižymi panašiu poveikiu gaivinant pacientus su skilvelių virpėjimu arba elektromechanine disociacija ir yra veiksmingesnis, esant asistolijai. Vazopresinas nedidina plaučių arterijų spaudimo, todėl gali būti skiriamas pacientams su dešiniojo skilvelio nepakankamumu [11]. Dėl aortos vožtuvo stenozės išsivystęs KŠ, kai yra išsaugota IF, taip pat gali būti gydomas vazopresinu, nes tai nuo pokrūvio priklausoma būklė [12]. Literatūroje nurodoma, kad vazopresinas leidžia sumažinti NE poreikį pacientams su hipotenzija, kai yra implantuotas kairįjį skilvelį pavaiduojantis prietaisas (KSPP) [6]. Vis dėlto vazopresinas nėra rekomenduojamas ŪMI sukeltos KŠ gydymui, nes jo koncentracija (pasireiškia kaip atsakas į MI sukeltą stresą) yra 100 kartų aukštesnė (fiziologinė vazopresino koncentracija svyruoja nuo 1 iki 5 pg/ml) ir po reperfuzijos iki pradinio lygio greitai negrįžta [13]. NE turėtų būti pirmo pasirinkimo vaistas pacientams su hipotenzija ir vazoplegija, o vazopresinas rekomenduojamas, kai reikia didesnių NE dozių arba esant sutrikusiam širdies ritmui [6]. Šiuo metu dar trūksta randomizuotų tyrimų, kuriuose būtų analizuojamas vazopresino poveikis KŠ gydymui.

Inotropai. Kai yra KS disfunkcija, sumažėjęs ŠMT ir sAKS (<90 mm Hg), EKD 2021 m. gairės rekomenduoja intraveninių inotropų skyrimą (IIB klasė, C įrodymų lygis) [1]. Idealus inotropas pasižymi šiomis savybėmis: didina ŠMT, mažina skilvelio prisipildymo slėgį ir mirtingumą, nesukelia šalutinių reiškinių [6].

Dobutaminas. Šiuo metu pačių tinkamiausių inotropų KŠ gydymui laikomas dobutaminas, nes jo poveikyje didėja

(ŠSD), ST ir ŠMT, sumažėja KS prisipildymo slėgis, kraujospūdis bei SKP [3]. Prospektyvinės studijos, kurios metu 30 KŠ pacientų buvo skirta norepinefrino-dobutamino arba epinefrino infuzija, rezultatai parodė, kad abiejose grupėse ŠI, arterinio kraujospūdžio, deguonies suvartojimo, inkstų funkcijos ir mirtingumo rodikliai buvo panašūs, tačiau norepinefrino-dobutamino kombinacija KŠ metu yra saugesnė [5,6]. Remiantis 14 tyrimų metaanalizės duomenimis, pacientų su sunkiu ŠN, kuriems buvo skirtas dobutaminas, mirtingumas buvo didesnis, nei taikant standartinį gydymą arba placebo [6]. Mokslininkai hipotetizuoja, jog padidėjęs mirtingumas skiriant dobutaminą gali būti padidėjusio deguonies suvartojimo ir miokardo išemijos pasekmė. Pastebėta, kad lyginant su enoksimonu, dopamino skyrimas susijęs su dažnesnėmis supraventrikulinėmis ir ventrikulinėmis tachikardijomis [5].

Milrinonas ir enoksimonas. Milrinonas yra fosfodiesferazės 3 (PDE3) inhibitorius, kuris slopina cAMP skilimą [3]. Priešingai nei catecholaminai, milrinonas neveikia ŠSD, todėl nedidina deguonies poreikio miokarde [6]. PROMISE (angl. Prospective Randomised Milrinone Survival Evaluation) studijos duomenys parodė, kad milrinono skyrimas pacientams su sunkiu lėtiniu ŠN ir KS disfunkcija susijęs su dažnesnėmis hospitalizacijomis ir didesniu 6 mėn. laikotarpio mirtingumu, nei placebo grupėje [5]. Kitas mažos apimties randomizuotas kontroliuojamas tyrimas, kuris vertino enoksimono ir levosimendano poveikį refrakterinio KŠ gydymui, atskleidė, kad išskirtinai enoksimonas susijęs su dauginiu organų nepakankamumu [5]. EKD 2017m. miokardo infarkto su ST segmento pakilimu diagnostikos ir gydymo gairėse nurodoma, kad PDE3 inhibitoriai nėra rekomenduojami pacientams su STEMI [14].

Levosimendanas. Levosimendanas yra kalcio jautrintojas, kuris pasižymi teigiamu inotropiniu poveikiu – didindamas miokardo jautrumą intraceliuliniam kalciui, atpalaiduoja lygiuosius raumenis ir skatina širdies kontraktinę funkciją [3]. Levosimendanas, taip pat kaip milrinonas, nedidina deguonies poreikio, pasižymi geresniu saugumo profiliu, nesukelia aritmijų, o hemodinaminis poveikis gali trukti iki 7-9 dienų [5]. Remiantis randomizuotos SURVIVE (angl. The Survival of Patients With Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support) studijos, kurios imtį sudarė 1327 pacientai, rezultatais, nustatyta, kad levosimendanas, palyginus su dobutaminu, pasižymi stipresniu vazodilataciniu poveikiu (inodilatorius), tačiau nesumažina mirtingumo. Panašūs rezultatai aprašomi ir kituose tyrimuose [3]. 648 KŠ pacientų su ŪMI metaanalizė atskleidė, kad levosimendanas, lyginant su standartiniais gydymo būdais ar placebo, susijęs su sumažėjusiu kraujo spaudimu plaučių arterijose bei galiniu ST, padidėjusiu ŠI ir nežymiai sumažėjusiu mirtingumu tiria-

mojoje grupėje (36% levosimendano gr. vs 53% kontrolinėje gr.). Remiantis kitos retrospektyvinės 643 KŠ pacientų studijos duomenimis, pastebėta, kad vazopresoriaus derinimas su inodilatoriumi, tokiu kaip levosimendanas, dobutaminas ar PDE3 inhibitorius, susijęs su mažesniu mirtingumu, nei skiriant tik vazopresorius [5].

Nors sunkaus KŠ atveju rekomenduojami inotropiniai adrenerginiai agonistai, tokie kaip dobutaminas ir epinefrinas, *Tako-tsubo* kardiomiopatijos metu, atsižvelgiant į ligos patofiziologiją, katecholaminus ir inotropus reikia skirti atsargiai. Mokslininkų teigimu, skiriant katecholaminus, pacientų su *Tako-Tsubo* kardiomiopatija mirtingumas siekia 20 proc., todėl kaip alternatyva nurodomi kalcio jautrintojai, pvz., levosimendanas. Šis vaistas pasižymi keliomis teigiamomis inotropinėmis savybėmis: 1) didėja troponino C jautrumas kalcio jonams, 2) pasireiškia vazodilacinis poveikis, nes atidaromi ATP valdomi K⁺ kanalai, 3) susijęs su PDE3 slopinimu [4].

Naujausioje Cochrane apžvalgoje nagrinėjami 19 atsitiktinių imčių tyrimų, kai dėl ŪMI, ŠN ar kardiokirurginės operacijos išsivystė KŠ, bei vertinamas vazodilatorių ir

inotropų poveikis mirtingumui. Nustatyta, kad levosimendanas, palyginus su dobutaminu, gali padėti laikinai sumažinti trumpalaikį mirtingumą dėl visų priežasčių, tačiau ilgalaikio poveikio nepastebėta. Remiantis tyrimų duomenimis, pacientų, kuriems atitinkamai buvo skirtas levosimendanas (vs dobutaminas), levosimendanas (vs enoksimonas) ir enoksimonas (vs dobutaminas) hospitalizacijos laikas intensyvioios terapijos skyriuje buvo trumpesnis. Pastebėtas teigiamas levosimendano poveikis ŠI, VAS ir PKPS, lyginant su dobutaminu, enoksimonu, placebo, bei epinefrinu, lyginant su NE. Cochrane apžvalgoje nurodoma, kad levosimendanas (vs enoksimonas), norepinefrinas-dobutaminas ir NE, lyginant su epinefrinu, pasižymi geresniu saugumo profiliu, tačiau reikia pabrėžti, kad šiuo metu trūksta randomizuotų, didelės apimties tyrimų, kuriuose būtų nagrinėjami skirtingi KŠ gydymo metodai [7].

KŠ gydymas mechaninėmis priemonėmis. Pagal prijungimo trukmę, MKPP skirstomos į dvi grupes: 1) trumpalaikės: intraaortinė balioninė kontrapulsacija (IABK), venoarterinė ekstrakorporalinė membraninė oksigenacija (VA – EKMO) ir 2) ilgalaikės – dirbtiniai širdies skilveliai.

1 lentelė. Mechaninių kraujotaką palaikančių priemonių indikacijos [1].

* angl. Bridge to candidacy, BTC

** angl. Destination therapy, DT

SPP – skilvelį pavaduojantis prietaisas; KSPP – kairįjį skilvelį pavaduojantis prietaisas; BiVAD (angl. biventricular assist device) – abu širdies skilvelius pavaduojanti sistema; TDŠ – totalinė dirbtinė širdis.

Tiltas į sprendimą (Tiltas į tiltą)	Trumpalaikės MKPP (EKMO arba Impella) naudojamos kardiogeninio šoko metu, kol hemodinamika ir organų-taikinių perfuzija tampa stabili, neįtraukiant ilgalaikių MKPP kontraindikacijų (smegenų pažeidimas po gaivinimo); gali būti įvertintos papildomos gydymo galimybės, įskaitant ilgalaikį SPP ir širdies transplantaciją
Tiltas į kitą sprendimą*	MKPP (dažniausiai KSPP) naudojamos pagerinti organų-taikinių funkciją ir (arba) siekiant paciento tinkamumo širdies transplantacijai
Tiltas į transplantaciją	MKPP (KSPP, BiVAD arba TDŠ) naudojamos palaikyti didelę mirties riziką prieš transplantaciją turinčio paciento gyvybę, kol bus prieinamas donoro organas
Tiltas į pasveikimą	MKPP (trumpalaikės arba ilgalaikės) naudojamos palaikyti paciento gyvybę, kol bus pakankamai atkurta širdies funkcija
Tikslinė terapija**	Ilgalaikės MKPP (KSPP) naudojamos kaip transplantacijos alternatyva pacientams, sergantiems galutinės stadijos ŠN, kurie netinka transplantacijai

2 lentelė. Pacientai, kuriems gali būti tinkamas kairįjį skilvelį pavaduojantis prietaisas [1].

KSPP gali būti implantuojamas pacientams, kuriems, nepaisant optimalaus medikamentinio ir mechaninio gydymo, išlieka sunkūs simptomai, nėra sunkios dešiniojo skilvelio disfunkcijos ir (ar) triburio vožtuvo regurgitacijos, stabilios psichosocialinės padėties, nėra kontraindikacijų (kontraindikuotinas ilgalaikis gydymas oraline antikoaguliacija, infekcija, sunki inkstų disfunkcija, skilvelinės aritmijos) ir yra bent vienas iš šių požymių:
• KSIF (liet. – kairiojo skilvelio išmetimo frakcija) <25% ir negali mankštintis dėl ŠN arba, jei galima, atlikti kardiopulmoninį krūvio testą VO ₂ <12ml/kg/min ir (ar) <50% numatytos vertės
• ≥3 hospitalizavimai dėl ŠN per pastaruosius 12 mėn., nesant akivaizdžių ŠN paūmėjimus sukeliančių veiksnių
• Priklausomybė nuo intraveninio gydymo inotropais arba laikinų MKPP
• Progresuojantis organų taikinių funkcijos sutrikimas (blogėjanti inkstų ir (ar) kepenų funkcija, II tipo plautinė hipertenzija, širdies kacheksija) dėl sumažėjusios perfuzijos ir ne dėl nepakankamo skilvelio prisipildymo spaudimo (PKPS ≥20 mmHg ir sAKS ≤90 mmHg ar ŠI ≤2 l/min/m ²)

3 lentelė. Medikamentinis kardiogeninio šoko gydymas [5,6].

Vaistas	Klasė, receptoriai	Dozė	Veikimo mechanizmas	Veikimo pusperiodis	Šalutinis poveikis
Norepinefrinas	Katecholaminas $\alpha 1+++++$ $\beta 1+++$ $\beta 2++$ D–	Infuzija 5-20 $\mu\text{g}/\text{min}$ (nuo 0,5 iki 30 $\mu\text{g}/\text{min}$)	Inotropija, chronotropija, dromotropija, vazokonstrikcija	2-2,5 min	Aritmijos, bradikardija, periferinė išemija, vartojantiems neselektyvius β -blokatorius gali pasireikšti hipertenzija
Epinefrinas	Katecholaminas $\alpha 1++++$ $\beta 1++++$ $\beta 2+++$ D –	Infuzija 2-10 $\mu\text{g}/\text{min}$	<ul style="list-style-type: none"> Inotropija, chronotropija, dromotropija, vazokonstrikcija Mažomis dozėmis stimuliuoja $\beta 1$ ir $\beta 2$, didesnėmis - $\alpha 1$ receptoriaus 	2 min	Skilvelinės aritmijos, širdies išemija, galvos smegenų hemoragija dėl hipertenzijos
Dopaminas	Katecholaminas $\alpha 1+++$ $\beta 1++++$ $\beta 2++$ D++++	Infuzija Maža dozė (2-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$); Vidutinė dozė (5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$); Didelė dozė (10-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	<ul style="list-style-type: none"> Inotropija, chronotropija, dromotropija, vazokonstrikcija Skiriant mažomis dozėmis, jungiasi prie dopaminerginių receptorių → vazodilatacija Skiriant vidutinėmis dozėmis, jungiasi prie $\beta 1$ receptorių, skatina noradrenalino išsiskyrimą, todėl didėja ŠMT Skiriant didelėmis dozėmis, veikia $\alpha 1$ receptoriaus → vazokonstrikcija 	2 min	Skilvelinės aritmijos, širdies ir audinių išemija, vartojantiems neselektyvius gali pasireikšti sunki hipertenzija
Dobutaminas	Katecholaminas $\alpha 1+$ $\beta 1++++$ $\beta 2++$ D –	Infuzija Pradėti nuo 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ir titruoti iki maksimalios 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ dozės	<ul style="list-style-type: none"> Inotropija ir saiki vazodilatacija Skiriant mažomis dozėmis → vazodilatacija Skiriant didesnėmis dozėmis → stimuliuojamas miokardo kontraktiškumas 	2-3 min	Hipotenzija, tachikardija, skilvelinės aritmijos, širdies išemija, vartojantiems neselektyvius β -blokatorius gali pasireikšti hipertenzija
Milrinonas/enoksimonas	Fosfodiesterazės 3 (PDE3) inhibitorius	Boliusas 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, kartu su 0,375-0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ infuzija	<ul style="list-style-type: none"> Inotropija ir periferinė vazodilatacija Slopindamas PDE3, didina intraląstelinio cAMF kiekį ir klacio pasisavinimą kardiomiocituose, todėl stiprina širdies kontrakcinę funkciją; Sumažėjus kalcio kiekiui, kraujagyslių lygiuosiuose raumenyse pasireiškia vazodilatacija 	2 val.	Skilvelinės aritmijos, hipotenzija, torsades de pointes
Levosimendanas	Didina troponino C jautrumą intraląsteliniam kalciumui	Boliusas 6–24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ kartu su 0,1-0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ infuzija 6 val.	<ul style="list-style-type: none"> Inotropija ir inodilatacija Kalcio jautrintojas, kuris stiprina širdies kontraktilinę funkciją, didindamas miokardo jautrumą kalciumui Veikia ATP valdomus K^+ kanalus, todėl atsipalaiduoja kraujagyslių lygieji raumenys, pasireiškia koronarų ir periferinė vazodilatacija 	1 val. (metabolitai iki 80 val.)	Tachikardija, hipotenzija, sustiprėjęs AV laidumas

Remiantis EKD 2021 m. gairėmis, trumpalaikės MKPP KŠ atveju indikuotinos, kai yra kritinė organų-taikinių hipoperfuzija bei hipoksija ir naudojamos ribotą laiką, nuo kelių dienų iki keleto savaitių. Trumpalaikės MKPP gali būti taikomos kaip tiltas į pasveikimą (angl. bridge to recovery, BTR), tiltas į sprendimą (angl. – bridge to decision, BTD), tiltas į tiltą (angl. bridge to bridge, BTB) (IIa klasė, C įrodymų lygis). Ilgalaiškės MKPP turėtų būti apsvaistytos atrinktiems pacientams, kai medikamentinis gydymas arba trumpalaikės MKPP yra nepakankamai efektyvios (I lentelė) [1]. MKPP parenkamos atsižvelgiant į INTERMACS (angl. The Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) profilį. Tokia klasifikacija padeda įvertinti pacientų, kuriems atliekama skubi širdies transplantacija arba KSPP implantacija, prognozę ir pacientų su pažengusiu ŠN riziką [1].

Remiantis randomizuoto IABP-SHOCK-II tyrimo duomenimis, KŠ pacientų po ŪMI, kuriems atlikta ankstyva revaskuliarizacija, 30 dienų (IABP gr. 39,7% vs kontrolinė gr. 41,3%) ir 6 metų (IABP gr. 66,3% vs kontrolinė gr. 67%) išgyvenamumas taikant optimalų medikamentinį gydymą arba IABK nesiskyrė, todėl IABK rutiniškai nėra rekomenduojamas KŠ gydymui po ŪMI (III klasė, B įrodymų lygis) [1,15].

Charlene L. Rohm ir kt. atliktoje retrospektyvinėje studijoje nagrinėjama 276 pacientų, kuriems 2011-2020 m. dėl KŠ taikyta Impella, t. y. mikroaksialinis skilvelius pavaduojantis prietaisas, imtis. Pastebėta, kad priešingai nei inotropų, kiekvieno vazopresoriaus skyrimas susijęs su didesniu mirtingumu, iš kurių didžiausia rizika pasižymėjo NE. Atsižvelgiant į tai, kad mirtingumas skiriant ≥ 3 vazopresorius ir inotropus reikšmingai padidėja (0-2 vaistų gr. 8,1% vs 3 vaistų gr. 39,7%, $p < 0,001$), Impella taikymas turėtų būti apsvaistytas, jei KŠ gydymas 1 inotropu ir 1 vazopresoriumi yra neveiksmingas. Tyrimo rezultatai parodė, kad pacientų su KŠ ir Impella mirtingumas vartojant tam tikrus vazopresorių ir inotropų derinius yra didesnis. Palyginus KŠ gydymą 1 vazopresoriumi ir 2 inotropais su 2 vazopresoriais ir 1 inotropu, buvo nustatyta, kad skiriant kelis inotropus mirtingumas reikšmingai padidėja ($p = 0,019$), o tai gali būti susiję su galimomis komplikacijomis, tokiomis kaip tachiaritmijos, padidėjęs miokardo deguonies suvartojimas ir sutrikęs širdies raumens atsikūrimas. Pastebėta, kad 3 vazopresorių naudojimas yra susijęs su didesniu mirtingumu, nei gydant 2 vazopresoriais ir 1 inotropu ($p = 0,022$). Mirtingumas nuo KŠ, gydant dobutaminu arba milrinonu ($p = 0,544$), 2 vazopresoriais arba 1 vazopresoriumi ir 1 inotropu tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,821$). Remiantis studijos duomenimis, inotropai turėtų būti pirmo pasirinkimo vaistais KŠ metu, tačiau jei paskyrus 1 inotropą ir 1 vazopresorių bei

Impella (ir (ar) > 4 dienos) hemodinamika išlieka nestabili, reikėtų apsvaistyti papildomų MKPP taikymą [9]. Panašius duomenis aprašo ir kiti tyrėjai. Atsižvelgus į Andrew M. Goldsweig ir kt. NCSI (angl. The National Cardiogenic Shock Initiative) pacientų su ūmiu koronariniu sindromu, kuris komplikavosi KŠ ir buvo taikytos MKPP, analizės duomenis, nustatyta, kad geresnis MKPP ir (ar) perkutanine koronarografija gydytų pacientų išgyvenamumas susijęs su mažesniu inotropų skyrimu, atlikta pilna revaskuliarizacija bei didesniu ŠMT po Impella naudojimo [16].

Nicolas Bréchet ir kt. tarptautiniame retrospektyviniame tyrime buvo vertinamas sepsio sukulto KŠ gydymas VA – EKMO (82 VA – EKMO gr. ir 130 kontrolinė gr.). Pacientų, gydytų VA-EKMO, 90 dienų išgyvenamumas buvo didesnis, nei kontrolinės grupės (VA – EKMO gr. 60% vs 25% kontrolinė gr.). VA-EKMO taikymas padėjo greitai sumažinti vazopresorių dozę, o sparti laktato korekcija – atkurti gyvybiški svarbių organų perfuziją. Su VA-EKMO susijusi komplikacija pasireiškė beveik pusei pacientų, iš kurių dažniausia – kraujavimas kaniulės įstūmimo vietoje. Reikia pabrėžti, kad tai ne kontrolinis atsitiktinių imčių tyrimas: VA-EKMO pacientai buvo jaunesni (44 m. vs 66 m. kontrolinė gr.), su sunkesne miokardo disfunkcija (vidutinis ŠI 1,5 l/min/m² vs 2,2 l/min/m², KSIF 17% vs 27%), prastesne hemodinamika (inotropai 279 $\mu\text{g/kg/min}$ vs 145 $\mu\text{g/kg/min}$, serumo laktatas 8,9 mmol/l vs 6,5 mmol/l), labiau pažengusiu vidaus organų nepakankamumu (SOFA balai 17 vs 13), todėl išvados turėtų būti interpretuojamos atsakingai [17].

Nors įvairios etiologijos KŠ gydymui vis dažniau naudojamos MKPP, pacientams, sergantiems sunkiomis širdies ligomis, efektyviausias gydymo būdas yra širdies persodinimas. Pirmąją širdies transplantaciją medicinos istorijoje 1967 m. Keiptaune atliko Christian M. Bernard. Operacijos metu širdis buvo persodinta išemine kardiomiopatija sergančiam pacientui [18]. Pirmąją širdies transplantaciją Lietuvoje 1987 m. atliko prof. A. Marcinkevičius. Remiantis Nacionalinio transplantacijos biuro duomenimis, šiuo metu (2021 m. lapkritis) širdies transplantacijos Lietuvoje laukia 55 asmenys, iš kurių 4 vaikai. Dėl vis prastėjančios ar kritinės pacientų būklės ir tinkamų organų donorų trūkumo reikalingos papildomos alternatyvos, todėl tiltu į širdies transplantaciją tampa dirbtiniai skilveliai. Tai ilgalaiškė MKPP, kurios pradininku ir moderniosios kardiokirurgijos tėvu laikomas širdies ir kraujagyslių chirurgas M. DeBakey. Jis 1966 m., 10 dienų iki širdies transplantacijos, pirmą kartą sėkmingai pritaikė KSPP (angl. left ventricular assist device, LVAD) (2 lentelė) [19]. Jei širdies transplantacija negalima, KSPP gali būti naudojamas ilgalaiškiam terminalinės būklės pacientų gydymui (angl. destination therapy) (1 lentelė) [1,19].

Išvados

1. Esant hipotenzijai ar vazoplegijai pirmo pasirinkimo vaistas – norepinefrinas, jei kraujospūdis normalus – inotropai.
2. Norepinefrino skyrimas susijęs su mažesniu pacientų mirtingumu, retesnėmis aritmijomis ir rečiau išsivystančiu refrakteriniu kardiogeniniu šoku.
3. Norepinefrino ir levosimendano ar dobutamino kombinacija yra tinkama kardiogeninio šoko gydymui.
4. Epinefrinas dėl α ir β adrenerginio poveikio miokardui yra mažiausiai saugus ir susijęs su didesniu mirtingumu.
5. Dopaminas susijęs su dažnesnėmis aritmijomis, tachikardijomis ir didesniu mirtingumu.
6. Levosimendanas pasižymi teigiamu inotropiniu poveikiu ir Tako-Tsubo kardiomiopatija gali būti skiriamas kaip alternatyva katecholaminams.
7. Impella taikymas turėtų būti apsvarstytas, jei kardiogeninio šoko gydymas 1 inotropu ir 1 vazopresoriumi yra neveiksmingas.

Literatūra

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42(36):3599-726.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
2. Karami M, Hemradj VV, Ouweneel DM, den Uil CA, Limpens J, Otterspoor LC, et al. Vasopressors and Inotropes in Acute Myocardial Infarction Related Cardiogenic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2020;9(7):2051.
<https://doi.org/10.3390/jcm9072051>
3. Manolopoulos PP, Boutsikos I, Boutsikos P, Iacovidou N, Ekmektzoglou K. Current use and advances in vasopressors and inotropes support in shock. *J Emerg Crit Care Med* 2020;4:20-20.
<https://doi.org/10.21037/jeccm.2019.12.03>
4. Cotinet P-A, Bizouarn P, Roux F, Rozec B. Management of cardiogenic shock by circulatory support during reverse Tako-Tsubo following amphetamine exposure: A report of two cases. *Heart Lung* 2021;50(3):465-9.
<https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2020.10.007>
5. Shabana A, Dholoo F, Banerjee P. Inotropic Agents and Vasopressors in the Treatment of Cardiogenic Shock. *Curr Heart Fail Rep* 2020;17(6):438-48.
<https://doi.org/10.1007/s11897-020-00493-9>
6. Amado J, Gago P, Santos W, Mimoso J, de Jesus I. Cardiogenic shock: Inotropes and vasopressors. *Rev Port Cardiol Engl Ed* 2016;35(12):681-95.
<https://doi.org/10.1016/j.repc.2016.08.004>
7. Uhlig K, Efremov L, Tongers J, Frantz S, Mikolajczyk R, Sedding D, et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2020.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD009669.pub4>
8. Scheeren TWL, Bakker J, Kaufmann T, Annane D, Asfar P, Boerma EC, et al. Current use of inotropes in circulatory shock. *Ann Intensive Care* 2021;11(1):21.
<https://doi.org/10.1186/s13613-021-00806-8>
9. Rohm CL, Gadidov B, Ray HE, Mannino SF, Prasad R. Vasopressors and inotropes as predictors of mortality in acute severe cardiogenic shock treated with the Impella device. *Cardiovasc Revasc Med* 2020;S1553838920307843.
<https://doi.org/10.1016/j.carrev.2020.12.001>
10. Levy B, Clere -Jehl Raphael, Legras A, Morichau -Beauchant Tristan, Leone M, Frederique G, et al. Epinephrine Versus Norepinephrine for Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(2):173-82.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.051>
11. Levy B, Buzon J, Kimmoun A. Inotropes and vasopressors use in cardiogenic shock: when, which and how much? *Curr Opin Crit Care* 2019;25(4):384-90.
<https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000632>
12. Levy B, Klein T, Kimmoun A. Vasopressor use in cardiogenic shock. *Curr Opin Crit Care* 2020;26(4):411-6.
<https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000743>
13. Nobian A, Mohamed A, Spyridopoulos I. The role of arginine vasopressin in myocardial infarction and reperfusion. *Kardiologia Pol Pol Heart J* 2019;77(10):908-17.
<https://doi.org/10.33963/KP.14986>
14. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39(2):119-77.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
15. Thiele H, Zeymer U, Thelemann N, Neumann F-J, Hausleiter J, Abdel-Wahab M, et al. Intraortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2019;139(3):395-403.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038201>
16. Goldsweig AM, Tak HJ, Alraies MC, Park J, Smith C, Baker J, et al. Mechanical Circulatory Support Following Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Insights From the National Cardiogenic Shock Initiative. *Cardiovasc Revasc Med* 2021;32:58-62.
<https://doi.org/10.1016/j.carrev.2020.12.021>
17. Bréchet N, Hajage D, Kimmoun A, Demiselle J, Agerstrand C, Montero S, et al. Venoarterial extracorporeal membrane

oxygenation to rescue sepsis-induced cardiogenic shock: a retrospective, multicentre, international cohort study. *The Lancet* 2020;396(10250):545-52.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30733-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30733-9)

18. Stolf NAG. History of Heart Transplantation: a Hard and Glorious Journey. *Braz J Cardiovasc Surg* 2017;32(5):423-7. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2017-0508>
19. Chair SY, Yu DS, Ng MT, Wang Q, Cheng HY, Wong EM, et al. Evolvement of left ventricular assist device: the implications on heart failure management. *J Geriatr Cardiol* 2016;13(5):425-30.

MODERN TREATMENT OF CARDIOGENIC SHOCK

I. Rudinskaitė, G. Navickas, R. S. Samalavičius, P. Šerpytis

Keywords: cardiogenic shock, inotropes, vasopressors, sympathomimetics.

Summary

Cardiogenic shock (CS) – is a clinical condition characterized by decreased cardiac output, hypoperfusion, multiple organ failure, and high mortality. Acute myocardial infarction is the leading cause of CS, accounting for about one-third of all CS cases. The clinical definition of CS is mostly based on hemodynamic criteria and signs of hypoperfusion. In order to restore hemodynamics and improve organ perfusion vasopressors and inotropes are used. The scientific literature indicates that norepinephrine is a first-line treatment for CS and inotropes are added if low cardiac output persists.

Aim: to analyse a modern treatment of cardiogenic shock in various scientific literature from 2016 to 2021.

Methods: the systematic review was performed. Data were collected from PubMed, ScienceDirect, ClinicalKey, Cochrane Library databases. 19 full-text articles in English from 2016 to 2021 were selected and analyzed.

Results: In case of hypotension or vasoplegia, norepinephrine is the first-line treatment and inotropes are used if blood pressure is normal. According to the literature, norepinephrine is associated with less frequent arrhythmias, less likely refractory shock and decreased mortality in CS. A combination of norepinephrine and levosimendan/dobutamine is suitable for the treatment of CS. Epinephrine due to its α and β adrenergic effects on the myocardium has the worst safety profile and is associated with higher mortality rates. Dopamine is associated with increased arrhythmias, tachycardia and mortality. Studies showed that levosimendan has a positive inotropic effect and can be used as an alternative to catecholamines in *Tako-tsubo* cardiomyopathy. However, there is still a lack of randomized controlled studies analyzing different medication therapies for CS.

Correspondence to: ievarudinskaite@gmail.com

Gauta 2021-11-08