

ПРИМЕНЕНИЕ НИТРОГЛИЦЕРИНА ПРИ КАРДИОГЕННОМ ШОКЕ СПОСОБСТВУЕТ НОРМАЛИЗАЦИИ АД, СНИЖЕНИЮ РИСКА СМЕРТИ И УЛУЧШЕНИЮ ПРОГНОЗА

*Андижанский Государственный Медицинский Институт
ассистент кафедры анестезиологии реаниматологии и скорой
медицинской помощи*

Б.Э.Муминов

*Андижанский Государственный Медицинский Институт
магистр кафедры анестезиологии реаниматологии и скорой медицинской
помощи*

О.В.Мадаминов

Аннотация: Актуальность. Применение нитроглицерина (НГ) при кардиогенном шоке (КШ) способствует нормализации АД, снижению риска смерти и улучшению прогноза. Цель. Изучить влияние вазопрессоров, инотропных препаратов и нитроглицерина на гемодинамику и снижение риска смерти у пациентов с кардиогенным шоком. Материал и методы. Проведена сравнительная оценка эффективности лечения КШ при инфаркте миокарда с помощью нитроглицерина и традиционных подходов к терапии. В контрольной группе больных с КШ (17 человек) вводился допамин или норадреналин традиционным способом. В основной группе больных с КШ (22 человека) вводились большие дозы нитроглицерина. После стабилизации самочувствия продолжалось капельное введение НГ в обычных дозах. Результаты. У 20 из 22 больных основной группы сразу после струйного введения нитроглицерина стало определяться или существенно повысилось АД, 14 из них выжили (63,6%). В 9 случаях АД больше не снижалось, вазопрессоры не вводили, нитроглицерина еще 2-3 сут вводили капельно, лечение завершилось выпиской в удовлетворительном состоянии. Еще в 2 случаях потребовалось введение вазопрессоров параллельно с капельным введением нитроглицерина, после его струйного введения. В контрольной группе выжил единственный больной (5,9%). Заключение. Анализ литературных данных свидетельствует о том, что в условиях максимального истощения резервов и падения сократительной способности миокарда у пациентов с кардиогенным шоком, применение вазопрессоров и инотропных препаратов способствует ускорению декомпенсации недостаточности кровоснабжения и увеличению риска смерти. Основным способом борьбы с КШ попрежнему остаётся срочная реваскуляризация миокарда, однако восстановление функциональной активности гибернированных

кардиомиоцитов будет более успешным и безопасным при их постепенной активации. Успешно решить данную задачу можно с использованием методов механической поддержки кровообращения или с помощью нитроглицерина. Проверить обоснованность данного предположения можно будет лишь на основании результатов рандомизированных клинических исследований.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, кардиогенный шок, острая сердечная недостаточность, нитроглицерин, вазопрессоры, инотропные препараты.

Abstract: Relevance. The use of nitroglycerin (NG) in cardiogenic shock (CS) helps to normalize blood pressure, reduce the risk of death and improve prognosis. Aim. To study the effect of vasopressors, inotropic drugs and nitroglycerin on hemodynamics and reducing the risk of death in patients with cardiogenic shock. Material and methods. A comparative assessment of the effectiveness of treatment of CS in myocardial infarction with nitroglycerin and traditional approaches to therapy was carried out. In the control group of patients with CS (17 people), dopamine or norepinephrine was administered in the traditional way. In the main group of patients with CS (22 people), large doses of nitroglycerin were administered. After the stabilization of the state of health, the drip injection of NG continued in the usual doses. Results. In 20 of 22 patients of the main group, immediately after the jet injection of nitroglycerin, blood pressure began to be determined or significantly increased, 14 of them survived (63.6%). In 9 cases, blood pressure did not decrease anymore, vasopressors were not administered, nitroglycerin was administered by drop for another 2-3 days, the treatment ended with discharge in a satisfactory state. In another 2 cases, it was necessary to administer vasopressors in parallel with the drip administration of nitroglycerin, after its jet administration. In the control group, the only patient survived (5.9%). Conclusions. Analysis of literature data indicates that in conditions of maximum depletion of reserves and a decrease in myocardial contractility in patients with cardiogenic shock, the use of vasopressors and inotropic drugs accelerates the decompensation of insufficient blood supply and increases the risk of death. The main way to combat CS is still urgent myocardial revascularization, however, the restoration of the functional activity of hibernated cardiomyocytes will be more successful and safer with their gradual activation. This problem can be successfully solved using the methods of mechanical support of blood circulation or with the help of nitroglycerin. It will be possible to verify the validity of this assumption only on the basis of the results of randomized clinical trials.

Keywords: myocardial infarction, cardiogenic shock, acute heart failure, nitroglycerin, vasopressors, inotropic drugs.

Введение. Кардиогенный шок (КШ) развивается в среднем у 5–8% пациентов, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома [1, 2]. Ключом к достижению благоприятного исхода у пациентов с КШ от инфаркта миокарда является быстрая диагностика, поддерживающая терапия и быстрая реваскуляризация коронарной артерии [3, 4]. Тем не менее, несмотря на применение новых реперфузионных технологий смертность от КШ, по-прежнему, занимает лидирующие позиции [5]. До настоящего момента основным методом коррекции АД являлись инфузионная терапия для восполнения объёма циркулирующей крови и/или применение инотропных и вазопрессорных препаратов [6]. Инотропные препараты и вазопрессоры применяются у 90% пациентов с КШ [6]. Однако усиление постнагрузки, обусловленное вазопрессорами, может существенно нарушить микроциркуляцию. В связи с этим, катехоламины следует вводить в минимально возможной дозе, в максимально короткие сроки [7]. Инотропные препараты, например, добутамин, могут вводиться дополнительно к норадреналину для улучшения сократимости сердечной мышцы (класс IIb, уровень доказательности C) [8]. В связи с высокой токсичностью инотропов и вазопрессоров для стабилизации гемодинамики при тяжелой сердечной недостаточности, в настоящее время предлагается шире использовать ряд хирургических методов механической поддержки кровообращения (МПК), с помощью которых центральная гемодинамика поддерживается благодаря работе имплантируемого или внешнего электрического насоса [9]:

- внутриаортальная баллонная контрпульсация;
- внутриаортальный левожелудочковый обход с помощью осевого насоса;
- экстракорпоральная мембранная оксигенация;
- экстракорпоральный левожелудочковый обход.

В обобщённом виде можно сделать вывод, что несмотря на конструктивные различия, методы МПК способствуют временному уменьшению нагрузки на миокард, восстанавливая при этом гемодинамику в малом и большом кругах кровообращения, устраняя гипоперфузию периферических тканей. Несмотря на все достижения в медицине за последние годы, в результате развития полиорганной недостаточности, смертность при КШ остается очень высокой. При отсутствии возможности своевременного применения аппаратов вспомогательного кровообращения, смертность при КШ составляет 70-90% [2, 3]. Следует отметить, что если при лечении КШ в кардиохирургии

достигнуты определённые успехи, то подходы к медикаментозной терапии данной патологии остаются неизменными на протяжении многих десятилетий. В этой связи заслуживает внимания метод внутривенного применения нитроглицерина (НГ) при КШ, предложенный М.Э. Гуглиной в 1997 г. [10]. Как в прошлом, так и в настоящее время, назначение нитроглицерина строго противопоказано при АД ниже 90 мм.рт.ст. Тем не менее, используя приёмы, которые ранее считались недопустимыми, автор добился поразительных результатов.

Цель исследования. Изучить влияние вазопрессоров, инотропных препаратов и нитроглицерина на гемодинамику и снижение риска смерти у пациентов с кардиогенным шоком.

Материал и методы исследования. Исследование выполнено на базе Волгоградской городской клинической больницы скорой медицинской помощи. М.Э. Гуглиной проведена сравнительная оценка эффективности лечения КШ при инфаркте миокарда с помощью нитроглицерина и традиционных подходов к терапии. В контрольной группе больных с КШ (17 человек — 8 мужчин и 9 женщин, средний возраст 67,7 лет) вводился допамин 140-280 мкг/мин или норадреналин 4-6 мкг/мин традиционным способом. В основной группе больных с КШ (22 человека — 14 мужчин и 8 женщин, средний возраст 62,1 года) вводились большие дозы нитроглицерина - средняя доза составила 20,4 мг на одного больного, среднее время введения — 10,9 мин, средняя скорость введения — 1870 мкг/мин. После стабилизации самочувствия продолжалось капельное введение НГ в обычных дозах — 20-40 мкг/мин. Важно отметить, что при поступлении у 18 больных основной группы АД, измеренное манжеткой и пульс не определялись. Центральное венозное давление было высоким у всех без исключения больных (15-19 см.вод.ст.). У большинства больных на влажной холодной цианотичной коже определялся мраморный рисунок в виде пятен синюшного цвета на передней поверхности живота, груди, бедер, у 11 человек определялись влажные хрипы в легких, у 3 - альвеолярный отек легких, у 1 - анасарка, асцит. У больных контрольной группы также наблюдалось выраженное снижение АД, хотя и не столь критическое, как в основной группе (АД и пульс при поступлении не определялись лишь у 4 больных). На фоне признаков недостаточности кровообращения на холодной влажной коже также отмечался мраморный рисунок, определялось повышение центрального венозного давления, влажные хрипы в легких выслушивались у 8 человек, отек легких наблюдался у 5.

Результаты исследования и их обсуждение. До струйного введения НГ только 3 больных получали вазопрессоры: допамин 280 мкг/мин, норадреналин 5 мкг/мин и норадреналин струйно, что не привело ни к повышению АД, ни к улучшению состояния. После струйного введения НГ вазопрессоры применяли еще у 8 больных параллельно с малыми дозами НГ. Дозы вазопрессоров в этой и контрольной группах были общепринятыми: допамин 140-280 мкг/мин или норадреналин 4-6 мкг/мин. При струйном введении НГ пользовались 10-граммовыми шприцами, разводя 5-10 мг НГ в 10 мл физиологического раствора. Больным контрольной группы вводили вазопрессоры, в 5 случаях параллельно с небольшими дозами НГ. АД измеряли сначала с минутными интервалами, затем по мере необходимости. У 20 из 22 больных основной группы сразу после струйного введения НГ стало определяться или существенно повысилось АД, 14 из них выжили (63,6%). В 9 случаях АД больше не снижалось, вазопрессоры не вводили, НГ еще 2-3 сут вводили капельно, лечение завершилось выпиской в удовлетворительном состоянии. Еще в 2 случаях потребовалось введение вазопрессоров параллельно с капельным введением НГ, после его струйного введения. В контрольной группе выжил единственный больной (5,9%). Приведенные данные наглядно демонстрируют, что вопреки существующим представлениям применение НГ при КШ не только возможно, но по эффективности снижения риска смерти примерно в 10 раз превосходит результат применения инотропов и вазопрессоров. К сожалению, в представленной работе имеется ряд методических упущений, которые обусловлены скорее не непониманием автором их значения, а ограниченными материальными и технологическими возможностями лечебного учреждения. Для верификации состояния "кардиогенный шок" автору следовало определять сердечный индекс, который при КШ должен быть менее 2,2 л/мин/м², давление заклинивания легочной артерии — более 15 мм рт. ст. Соответственно, низкое АД при КШ считается достоверным, только если оно измерено прямым методом, а не манжеткой. Тем не менее, не возникает сомнений, что практически все представленные случаи соответствуют определению КШ. Поэтому, несмотря на имеющиеся недостатки результат без преувеличения может считаться сенсационным. Возникает вопрос, на который, к сожалению, мы не нашли ответа, почему ведущие профильные специалисты не обратили внимание на данное исследование и не предприняли попытки подтвердить или опровергнуть обоснованность изложенных предложений в более расширенном исследовании? В связи с отсутствием в литературе сведений о применении

подобной тактики, постараемся хотя бы теоретически понять, насколько предлагаемый подход лечения КШ является перспективным или тупиковым? Существующие алгоритмы оказания неотложной медикаментозной помощи при КШ совершенно справедливо своими главными целями считают восстановление АД до физиологического уровня и ликвидацию системной полиорганной гипоперфузии. При этом практика показала, что использование инотропных препаратов и вазопрессоров, усиливающих постнагрузку почти в 100% завершается летальным исходом. Чтобы понять, вероятную целесообразность использования НГ при КШ попытаемся в обобщённом виде оценить основные стратегические направления лечения сердечной недостаточности. В 1785 г. Уильям Уизеринг опубликовал свой основной труд «Отчет о наперстянке и некоторых аспектах ее медицинского применения». Возникший класс сердечных гликозидов (СГ) продемонстрировал избирательное влияние на сердце, усиливая его деятельность, нормализуя кровообращение, благодаря чему обеспечиваются его терапевтический и противоотёчный эффекты. Тот же автор впервые отметил и высокий риск интоксикации, описал симптомы передозировки - редкий пульс, тошнота, рвота, слабость, холодный пот, нарушение зрения, галлюцинации, смерть, даны рекомендации при первых же ее признаках уменьшать дозу [11]. Благодаря наличию инотропных свойств, препараты данного класса продолжают использоваться при сердечной недостаточности до настоящего времени. Однако, снижая количество госпитализаций, СГ не улучшают прогноз, кроме того, в связи с наличием большого количества побочных эффектов, их использование существенно ограничено ролью вспомогательного средства для контроля частоты сердечных сокращений у пациентов с симптомами хронической сердечной недостаточности (ХСН), с сопутствующей тахисистолической фибрилляцией предсердия (ПбВ) [12]. Другими, не менее древними способами гемодинамической разгрузки при СН являются кровопускания и наложение венозных жгутов на конечности. С появлением класса диуретиков потребность в кровопусканиях автоматически отпала. В последних рекомендациях по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности [12] определён перечень основных препаратов, имеющих максимально высокий класс рекомендаций/уровень доказательства (IA, IB). К их числу относят: ингибиторы АПФ (иАПФ), β-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР - спиронолактоны), АРНИ - ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (валсартан/сакубитрил - Юперо), диуретики. К первой линии лекарств, применяемых для лечения ХСН, относятся иАПФ. В случаях

непереносимости иАПФ (развитие кашля и ангионевротического отека) они могут быть заменены на блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА-сартаны). Применение иАПФ/БРА, БАБ и АМКР при ХСН имеет максимально высокий класс рекомендаций/уровень доказательства - I A. АРНИ и диуретики имеют класс рекомендаций IV. Гликозиды, которые в течение нескольких столетий и большей части XX века, считались основными препаратами при лечении ХСН, не снижают риска смерти, но уменьшают выраженность симптомов ХСН, улучшают качество жизни. В связи с чем, сегодня они имеют скромный класс рекомендаций/уровень доказательства - IIbV. Влияние диуретиков на смертность и заболеваемость у пациентов с ХСН не изучалось. Однако они эффективно уменьшают одышку и отёки, в связи с чем, рекомендуются пациентам с признаками и симптомами декомпенсации, независимо от величины фракции выброса. Ещё 20-30 лет назад из-за наличия отрицательного инотропного эффекта, применение β -адреноблокаторов при ХСН считалось противопоказанным. Однако уже тогда было ясно, что огромную роль в развитии рефрактерности к лекарственной терапии ХСН играет избыточная активация симпатoadrenalовой системы. Позже было установлено, что в результате снижения частоты сердечных сокращений уменьшается степень дисфункции и гибели кардиомиоцитов, улучшаются показатели гемодинамики вследствие повышения активности гибернированных (находящихся в «спячке») кардиомиоцитов. В последующем, в результате уменьшения тахикардии, гибернированные кардиомиоциты восстанавливают свою сократимость и сердечный выброс начинает увеличиваться. В конечном счёте, уменьшается степень выраженности гипертрофии миокарда, сокращается частота возникновения желудочковых аритмий и внезапной смерти [13]. С учётом изложенного, есть основание считать, что способность сохранять и восстанавливать функциональную активность гибернированных кардиомиоцитов является универсальным свойством всех препаратов прямо или опосредованно осуществляющих разгрузку миокарда, в связи с чем, они и имеют максимально высокий класс рекомендаций. Данный вывод полностью подтверждается и алгоритмом оказания неотложной помощи при отёке лёгких. Если ХСН прогрессирует относительно медленно, то отёк лёгких прогрессирует стремительно. Поэтому разница при оказании помощи больным с острой и хронической сердечной недостаточностью будет определяться использованием препаратов с разными сроками наступления клинического эффекта. Соответственно, оптимальными препаратами для плановой терапии ХСН будут пролонгированные препараты, указанных

выше групп. Для оказания же неотложной помощи при отёке лёгких, требуются препараты, осуществляющие быструю разгрузку миокарда, с возможностью осуществления контроля их эффекта на кончике иглы. Этим требованиям в полной мере отвечают нитраты и петлевые диуретики. Именно поэтому они и являются препаратами выбора для купирования отёка лёгких. Кардиогенный шок так же, как и отёк лёгких является разновидностью острой сердечной недостаточности. Однако, гемодинамические расстройства при КШ носят более выраженным характер, что, кажется, создаёт непреодолимые препятствия для использования при этом препаратов разгрузки миокарда. Диуретики, в связи с критическим падением уровня клубочковой фильтрации не действуют. Возможность применения нитратов строго лимитируется предельно допустимым уровнем снижения АД - не ниже 90 мм.рт.ст. Обсуждая эффекты нитроглицерина, следует иметь в виду, что оксид азота, образующийся при гидролизе НГ, увеличивая содержание цГМФ, способствует активации Ca²⁺, Mg²⁺-АТФазы и осуществляет выведение ионов кальция из клетки. В результате снижения количества актомиозиновых комплексов происходит расслабление гладкой мускулатуры кровеносных сосудов. Наиболее выраженный вазодилатирующий эффект НГ проявляется в венозном сегменте сосудистого русла [14]. При классическом КШ выраженное падение сократительной способности миокарда, сопровождающееся падением сердечного индекса, ведёт к максимальному компенсаторному повышению артериального и венозного сосудистого тонуса, росту системного сосудистого сопротивления, давления заклинивания лёгочной артерии [15]. Компенсаторно, в максимально короткий срок, гибернированные кардиомиоциты в форсированном режиме переводятся в функционально активное состояние, работая при этом с максимальным напряжением. АД на короткое время может повыситься, но в связи с быстрым истощением ограниченных резервов кардиомиоцитов, последние погибают, наступает смерть. Сценарий событий, происходящих при применении НГ, очевидно, иной. В результате перераспределительного депонирования крови в венах и уменьшение притока крови к правому предсердию, снижается преднагрузка на сердце, уменьшается потребность миокарда в кислороде. Поскольку НГ преимущественно является венодилататором, тонус артериальных сосудов существенно не снижается, перфузия органов и тканей сохраняется на минимально приемлемом уровне. Благодаря разгрузке миокарда перевод гибернированных кардиомиоцитов в функционально активное состояние происходит плавно, с более экономным расходом энергии, их

жизнеспособность страдает в меньшей степени, чем при применении вазопрессоров и инотропных препаратов. В конечном счёте, постепенно повышается АД, стабилизируется гемодинамика, ликвидируется гипоперфузия органов и тканей.

Выводы. Анализ литературных данных свидетельствует о том, что в условиях максимального истощения резервов и падения сократительной способности миокарда у пациентов с кардиогенным шоком, применение вазопрессоров и инотропных препаратов способствует ускорению декомпенсации недостаточности кровоснабжения и увеличению риска смерти. Основным способом борьбы с КШ по-прежнему остаётся срочная реваскуляризация миокарда, однако восстановление функциональной активности гибернированных кардиомиоцитов будет более успешным и безопасным при их постепенной активации. Успешно решить данную задачу можно с использованием методов механической поддержки кровообращения или с помощью нитроглицерина. Проверить обоснованность данного предположения можно будет лишь на основании результатов рандомизированных клинических исследований.

Литература

- [1] Reynolds H.R., Hochman J.S. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes // *Circulation*. 2008. Vol.117, P. 686-697. doi: 10.1161/circulationaha.106.613596
- [2] Сотников А.В., Епифанов С.Ю., Кудинова А.Н., Гордиенко А.В., Носович Д.В. Особенности инфаркта миокарда с рецидивирующим течением и ранней постинфарктной стенокардией у мужчин моложе 60 лет // *Медико-фармацевтический журнал Пульс*. 2019. Т.21. №9. С. 29-36. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2019-21-9-29-36
- [3] Xiushui M.R., Lenneman A. Cardiogenic Shock. 2019. https://emedicine.medscape.com/article/152191-overview_06
- [4] Носович Д.В., Яковлев В.В., Сотников А.В. Особенности клинического течения, осложнений и исходов первичного и повторного инфаркта миокарда у мужчин моложе 60 лет в зависимости от наличия артериальной гипертензии // III Евразийский конгресс кардиологов: Сборник тезисов, Москва, 20–21 февраля 2014 года. – Москва: ООО "ИнтерМедсервис", 2014. – С. 68-69.

- [5] Гордиенко А.В., Сотников А.В., Носович Д.В. Сезонные особенности инфаркта миокарда у мужчин молодого и среднего возраста. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2017. Т.19, №10. С. 65-70.
- [6] Thiele H., Zeymer U., Neumann F.-J., Ferenc M., Olbrich H.-G., Hausleiter J., Richard G., Hennersdorf M., Empen K., Fuernau G., Desch S., Eitel I., Hambrecht R., Fuhrmann J., Böhm M., Ebel T., Schneider S., Schuler G., Werdan K. Intra-aortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock // *N Engl J Med*. 2012. Vol.367: 1287-1296. doi:10.1056/NEJMoa1208410.
- [7] Xiushui M.R., Lenneman A. *Cardiogenic Shock Treatment & Management*. 2019. <https://emedicine.medscape.com/article/152191-treatment>.
- [8] Ponikowski P.A., Voors A.D., Anker S., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Falk V., González Juanatey J.R., Harjola V.-P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissi J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano J.M.C., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 // *Российский кардиологический журнал*. 2017. № 1. С. 7-81. doi:10.15829/1560-4071-2017-1- 7-81
- [9] Национальные клинические рекомендации “Трансплантация сердца и механическая поддержка кровообращения”. Профессиональная ассоциация: Общероссийская общественная организация трансплантологов “Российское трансплантологическое общество” 2016. 115 с. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_333317
- [10] Гуглина, М.Э. Большие дозы нитроглицерина при кардиогенном шоке // *Клин. мед.* 1997. № 6. С. 27- 30.
- [11] Wilkins M.R., Kendall M.J., Wade O.L. William Withering and digitalis, 1785 to 1985 // *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985. Vol.290, №6461. P.7-8.
- [12] Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. 2020. Т.25, №11. С. 311-374. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083
- [13] Оковитый С.В., Гайворонский В.В., Куликов А.Н., Шуленин С.Н. *Клиническая фармакология: избранные лекции*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 608 с.
- [14] Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В. *Лекции по фармакологии для высшего медицинского и фармацевтического образования*. Барнаул: Спектр, 2014. 560 с.
- [15] Baran D.A., Grines C.L., Bailey S., Burkhoff D., Hall S.A., Henry T.D., Hollenberg S.M., Kapur N.K., O'Neill W., Ornato J., Stelling K., Thiele H., van

Diepen S., Naidu S.S. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock // Catheter Cardiovasc Interv. 2019. Vol.94, № 1. P. 29– 37. doi: 10.1002/ccd.28329