

Kardiogenní šok se systémovou zánětlivou odpovědí – komplikace akutního infarktu myokardu

Janda Robert¹, Sýkora Roman^{1, 2}

¹Jednotka intenzivní péče, Anesteziologicko-resuscitační oddělení, Karlovarská krajská nemocnice, a. s.

²Lékařská fakulta Plzeň, Univerzita Karlova v Praze

Souhrn

Přes pokroky v revaskularizační a podpůrné léčbě zůstává časná mortalita na kardiogenní šok komplikující akutní infarkt myokardu vysoká. V jedné pětině případů dochází v průběhu kardiogenního šoku k aktivaci systémové zánětlivé odpovědi, která dále zvyšuje riziko úmrtí.

Klíčová slova: akutní infarkt myokardu – SIRS – kardiogenní šok

Abstract

Cardiogenic shock with systemic inflammatory response: Complications of acute myocardial infarction

The mortality of cardiogenic shock remains high despite current progress in revascularisation and the supportive treatment of myocardial infarction. An activation of systemic inflammation may appear in one fifth of the cases of cardiogenic shock and as such may further increase the risk of death.

Keywords: acute myocardial infarction – SIRS – cardiogenic shock

Anest. intenziv. Med., 21, 2010, č. 1, s. 14–17

Úvod

Kardiogenní šok komplikuje 5–8,6 % akutních infarktů myokardu (AIM) [1, 2]. Před rokem 2000 činila nemocniční mortalita kardiogenního šoku komplikujícího AIM ve studii SHOCK 60 % [3]. Časná reperfuze povodí infarktové tepny, pokroky v kardiologické terapii a moderní intenzivní péče vedly v posledních deseti letech ke snížení mortality. V roce 2004 Americký národní registr infarktů myokardu již uvádí nižší nemocniční úmrtnost 47,9 % [1]. Až 20 % kardiogenních šoků komplikujících AIM jeví známky systémové zánětlivé odpovědi (SIRS) [4]. Přes úspěšné zprůchodnění infarktové tepny se SIRS může podílet na patogenezi přetrvávajícího šoku a následné vysoké mortalitě [4, 5, 6]. Snahy o ovlivnění systémové zánětlivé odpovědi v klinických studiích však nevedly k snížení mortality [7, 8]. Vysoká časná mortalita kardiogenního šoku na úrovni 50 % a fakt, že polovina úmrtí nastává v prvních 48 hodinách, společně s následky rezultující ze současného SIRS, jsou výzvou pro intenzivní medicínu.

Definice kardiogenního šoku u AIM

Kardiogenní šok je definovaný jako stav hypoperfuze orgánů daný srdeční dysfunkcí. Vyskytuje se u infarktů s ST elevací i bez ST elevací. Hemodynamické parametry jsou: perzistující hypotenze (systolický arteriální tlak méně 80–90 mm Hg nebo střední arteriální tlak o 30 mm Hg nižší než obvyklý) s významným snížením srdečního indexu pod $1,8 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ bez podpory nebo pod $2,0\text{--}2,2 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ s podporou vazopresory a adekvátní nebo zvýšené plicní tlaky (end-diastolický tlak v levé komoře nad 18 mm Hg nebo end-diastolický tlak v pravé komoře nad 10–15 mm Hg). Klinicky nacházíme chladné končetiny, často mramoráž dolních končetin, sníženou diurézu, současně s alterací vědomí a elevací hladiny laktátu [9].

Ve studii SHOCK, která studovala nemocné s AIM komplikovaným kardiogenním šokem, vykazovala pětina nemocných známky SIRS definované leukocytózou, horečkou a nízkou systémovou vaskulární rezistencí (SVR) [3]. U těchto nemocných bylo sekundárně vysloveno podezření na sepsi. Ovšem již

v okamžiku vzniku kardiogenního šoku, tedy několik dnů před klinickým podezřením na sepsi, byla dokumentována nízká SVR [10]. Analýzy ejekční frakce levé komory ukázaly hodnoty kolem 30 % shodně u skupiny se SIRS a bez SIRS a hemodynamická data získaná v této studii plicnicovým katétre se signifikantně lišila jen ve vypočtené SVR. Klasická představa o tom, že redukce srdečního výdeje vede k významné elevaci SVR však nebyla u části nemocných s AIM naplněna. Tato pozorování vedla ke změně pohledu na patofyziologii kardiogenního šoku komplikujícího AIM.

Původní hemodynamický model kardiogenního šoku vycházel z významného snížení kontraktility zaviněné poruchou perfuze a následného snížení srdečního výdeje. Výsledná hypotenze vede k prohloubení koronární insuficience, dalšímu snížení kontraktility. Zvýšení SVR v tomto modelu má být reakcí na snížení srdečního výdeje. Nový model již počítá i se SIRS: systémovým zánětem indukovanou inhibicí kontraktilní funkce myokardu, s indukci globální vazodilatace a dalšími důsledky aktivace prozánětlivých mediátorů, produkce oxidu dusnatého a produktů metabolismu argininu [5, 11, 12]. Zánětlivé mechanismy při patogenezi kardiogenního šoku se tak mohou podílet na vyšší mortalitě nemocných s kardiogenním šokem s rozvinutým SIRS [6].

Systémová zánětlivá odpověď u AIM s kardiogenním šokem

Systémový zánět je komplexní patofyziologický mechanismus všech biologických úrovní organismu. Patogeneze SIRS probíhá jako aktivace neutrofilů a makrofágů endo- i exogenním poškozením nebo infekčním patogenem. Po aktivaci toll-like receptorů dochází k expresi regulačních proteinů, z nichž klíčový je nukleární faktor kappa B, který je odpovědným regulátorem produkce prozánětlivých mediátorů. Následuje aktivace komplementu, adhezivních molekul, produkce oxidu dusnatého, další imunitní aktivace a oxidativní stres spojený s produkcí reaktivních kyslíkových radikálů. Dochází k endoteliální dysfunkci, aktivaci koagulace, poruchám mikrovaskulární perfuze, mitochondriální dysfunkci a energetickému selhání buněk. Na podkladě těchto změn vzniká tkáňové poškození, klinické známky SIRS a následně multiorgánová dysfunkce.

Systémová zánětlivá odpověď v kontextu AIM a kardiogenního šoku je pravděpodobně indukovaná ischemií a následnou reperfuzí myokardu [13, 14, 15, 16] s akcentovanou produkcí IL-6 myokardem [17]. Pravděpodobnost rozvoje SIRS se zvyšuje s délkou trvání kardiogenního šoku [18]. Vysoké hodnoty IL-6 a TNF-alfa byly však nalezeny již při přijetí u nemocných s AIM, u kterých se kardiogenní šok rozvinul později [19]. IL-6 a TNF-alfa působí depresi kontraktility myokardu, TNF-alfa navíc indukuje koronární endoteliální dysfunkci [20]. IL-6 v koncentraci vyšší

než 200 pg . ml⁻¹ byl shledán nezávislým prediktorem 30denní mortality nemocných s AIM a kardiogenním šokem [11]. V této studii je popisován vztah mezi vyšší hladinou IL-6, vyšší dávkou vazopresorů a vyšší mortalitou nemocných s kardiogenním šokem a AIM [11]. Ve studii se též diskutuje o výhodách primární koronární intervence nad kardiochirurgickými řešeními, kde se jako nevýhodný jeví *second hit* při nové zánětlivé odpovědi na kardiochirurgický výkon [11]. V jiné recentní studii byly kromě elevace IL-6 a TNF-alfa též dokumentovány významně vyšší hladiny antagonisty receptoru pro IL-1 (IL-1Ra), který by mohl být vhodným diagnostickým markerem SIRS u kardiogenního šoku [21]. Významnou roli v časně zánětlivé odpovědi u infarktu myokardu hraje aktivace komplementu. Studie COMMA sledovala vliv pexelizumabu, inhibitoru C5, na velikost infarktu [22]. Použití pexelizumabu velikost ložiska neovlivnilo, ale vedlejším nálezem byla redukce 90denní mortality. Nová studie s pexelizumabem (APEX-AMI) u 2860 nemocných již neulevnila vliv C5 inhibice na 30denní mortalitu, ani neprokázala nižší výskyt kardiogenního šoku. V této studii bylo však jen 1 % nemocných v kardiogenním šoku. [7].

Úloha oxidu dusnatého

NO produkovaný v nízkých koncentracích buňkami endotelu a myokardu je kardioprotektivní molekulou. Vzniká v reakci katalyzované endoteliální NO syntázou (eNOS). Nedávno publikovaná studie Nichollse et al. prokázala, že kardiogenní šok při AIM je stavem s deficiencí argininu [12]. Tento prekurzor NO je odbouráván na citrulin v reakci katalyzované NOS nebo na ornitin vlivem enzymu arginázy. Inducibilní NO syntetáza (iNOS) i argináza jsou aktivovány zánětlivými mediátory [5, 23]. Výsledkem jsou toxické hladiny NO, peroxinitritu a dalších derivátů. Tyto mediátory mohou působit přímou depresi kontraktility myokardu [24], vazodilataci a sníženou citlivost k endogenním katecholaminům [25]. V průběhu kardiogenního šoku byly detekovány vysoké hladiny metylovaných derivátů argininu (monometylarginin a asymetrický dimetylarginin (ADMA)) [12]. Hladina ADMA byla nejen nejsilnějším nezávislým prediktorem 30denní mortality v kardiogenním šoku [12], ale také u jiných populací kriticky nemocných [26]. Předpoklad patofyziologického významu toxických hladin NO v kardiogenním šoku po infarktu myokardu vedl ke klinickým studiím s nespecifickými inhibitory NOS. Efekt nitro-L-arginin-methyl esteru (L-NAME), respektive L-N monometylargininu (L- NMMA) na hemodynamiku a mortalitu byl naznačen v malých studiích [27, 28]. Vliv tilargininu (L-NMMA), na 30denní mortalitu nemocných s AIM a rozvinutým kardiogenním šokem, vzniklým přes úspěšné zprůchodnění infarktové tepny, nebyl potvrzen v nedávno publikované studii TRIUMPH [8]. Mortalita v této studii po šesti měsících byla 58% u léku a 59% u placeba. Podání L-NMMA však vedlo

k časnému vzestupu krevního tlaku u nemocných s perzistujícím šokem, což posiluje teorii podílu NO v hypotenzii [29]. Významné je zjištění nesouladu mezi efektem léku na zvýšení krevního tlaku, které se neodrazilo v snížení mortality. Byla též zaznamenána vyšší mortalita ve skupině nemocných s renální dysfunkcí inhibovaných L-NMMA. Neúspěch studie vedl k diskusi o otázkách typu inhibice NOS v kardiogenním šoku po AIM, respektive vhodnosti selektivní blokády iNOS, dále o významu dávky NOS inhibitoru u renální dysfunkce a možné výhodě časnějšího podání inhibitoru v okamžiku otevření infarktové tepny [30, 31].

Sepse komplikující kardiogenní šok u AIM

Ve studii SHOCK 18 % pacientů s AIM komplikovaným kardiogenním šokem vykazovalo známky SIRS vedoucí k podezření na sepsi. U 74 % z nich byly pozitivní kultivace a u 68 % pozitivní hemokultura v odběru 48 hodin po vzniku kardiogenního šoku. U těchto nemocných byla pozorována významně nižší SVR již při vzniku kardiogenního šoku. Vazodilatace jako součást SIRS v důsledku AIM předcházející několik dnů klinickému podezření na sepsi tak může sehrávat roli při riziku vzniku infekce prohloubením tkáňové hypoperfuze [4]. Recentně publikovaný mikrobiologický profil u nemocných poukázal na převládající pozitivitu kultur *Staphylococcus aureus*, pak *Klebsiella pneumoniae* a *Pseudomonas aeruginosa*. Výskyt sepse byl spojen s vyšším použitím intraortální balonkové kontrapulzace a opakovaným užitím centrálního žilního katétru [32]. Studie TRIUMPH uvádí 8,3 % závažných infekcí, přesná specifikace infekcí však není k dispozici [8].

Analogicky k výše popisované situaci, je u těžkých traumat vztahována intenzita SIRS k následně vyššímu výskytu infekčních komplikací [33, 34]. Stejně tak u nemocných s těžkou akutní pankreatitidou může intenzita systémového zánětu v prvních dnech zvyšovat riziko následné infekce nekróz a vzniku sepse [35].

U nemocného s rozvinutou zánětlivou odpovědí v reakci na neseptický inzult je poznání sepse problematické. Ne vždy je zdroj infekce zjevný a dosud nebyl nalezen optimální biomarker sepse. Úloha kvantitativních měření hladin sérového prokalcitoninu (PCT) v diferenciální diagnostice SIRS a sepse není dosud jednoznačně definována. Nedávno publikovaná metaanalýza našla jen 71% senzitivitu a specifitu testu v rozpoznání sepse [36]. Nicméně, mimo úlohu PCT v sepsi se hovoří o možném významu míry uvolnění PCT v SIRS jako odrazu imunitní odpovědi [36]. Zánětlivou odpovědí navozená povšechná endoteliální dysfunkce a energetické selhání buněk mohou vést k vyšší náchylnosti k těžkým infekcím nebo k neschopnosti překonat iniciální inzult. Obdobný klinický obraz, který je důsledkem společných patofyzi-

ologických mechanismů, může činit značné diferenciálnědiagnostické obtíže v odhalení sepse při již přítomném SIRS na předchozí inzult.

Závěr

Časná revaskularizace myokardu je klíčovým záskem do patogeneze kardiogenního šoku. Následuje farmakologická a často i mechanická podpora selhávajícího srdce. Studie, zaměřené k ovlivnění systémové zánětlivé odpovědi u AIM s komplikujícím kardiogenním šokem, nevedly ke snížení časné ani pozdní mortality. Dodržení standardů intenzivní péče, včasná diagnostika a terapie infekčních komplikací, pokrok v rozpoznání SIRS a sepse a obecný trend v ochraně a náhradě funkce orgánů kriticky nemocného, jsou cesty k možnému zlepšení prognózy kardiogenního šoku.

Literatura

1. **Babaev, A. et al.** Trends in management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *JAMA*, 2005, 294, p. 448–454.
2. **Fox, K. A. et al.** Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart*, 2007, 93, p. 177–182.
3. **Hochman, J. S. et SHOCK Investigators** Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, p. 625–634.
4. **Kohsaka, S. et al.** Systemic inflammatory response syndrome after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Arch. Intern. Med.*, 2005, 165, p. 1643–1650.
5. **Hochman, J. S. et al.** Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: Expanding the paradigm. *Circulation*, 2003, 107, p. 2998–3002.
6. **Cotter, G. et al.** Cardiogenic shock- beyond the large infarction. *Crit. Care Med.*, 2006, 34, p. 2234–2235.
7. **Armstrong, P. W. et al.** Pexelizumab for acute ST-elevation myocardial infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2007, 297, p. 43–51.
8. **Alexander, J. H. et TRIUMPH Investigators** Effect of tilarginine acetate in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock: the TRIUMPH randomized controlled trial. *JAMA*, 2007, 297, p. 1657–1666.
9. **Reynolds, H. R. et al.** Cardiogenic shock: Current Concepts and Improving Outcomes. *Circulation*, 2008, 117, p. 686–697.
10. **Kohsaka, S. et al.** High incidence of sepsis complicating cardiogenic shock following acute myocardial infarction. *Circulation*, 2001, 104, p. 481–483.
11. **Geppert, A. et al.** Plasma concentrations of interleukin-6, organ failure, vasopressor support, and successful coronary revascularization in predicting 30-day mortality of patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit. Care Med.*, 2006, 34, p. 2035–2042.
12. **Nicholls, S. J. et al.** Metabolic profiling of arginine and nitric oxide pathways predicts hemodynamic abnormalities and mortality in patients with cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *Circulation*, 2007, 116, p. 2315–2324.

13. **Mathey, D. et al.** Early accumulation of the terminal complement - complex in the ischaemic myocardium after reperfusion. *Eur. Heart J.*, 1994, 15, p. 418–423.
14. **Deliaargyris, E. N. et al.** Sites of interleukin-6 release in patients with acute coronary syndromes and in patients with congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 2000, 86, p. 913–918.
15. **Neumann, F. J. et al.** Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction. *Circulation*, 1995, 92, p. 748–755.
16. **Wildhirt, S. M. et al.** Involvement of inducible nitric oxide synthetase in the inflammatory process of myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.*, 1995, 50, p. 253–261.
17. **Yamauchi-Tahikara, K. et al.** Hypoxic stress induces cardiac myocyte-derived interleukin-6. *Circulation*, 1995, 91, p. 1520–1524.
18. **Brunkhorst, F. M. et al.** Pyrexia, procalcitonin, immune activation and survival in cardiogenic shock: The potential importance of bacterial translocation. *Int. J. Cardiol.*, 1999, 72, p. 3–10.
19. **Theroux, P. et al.** Prognostic significance of blood markers of inflammation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty and effects of pexelizumab, a C5 inhibitor: substudy of the COMMA trial. *Eur. Heart J.*, 2005, 26, p. 1964–1970.
20. **Zhang, C. et al.** TNF- α contributes to endothelial dysfunction in ischemia/reperfusion injury. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2006, 26, p. 475–480.
21. **Debrunner, M. et al.** Proinflammatory cytokines in acute myocardial infarction with and without cardiogenic shock. *Clin. Res. Cardiol.*, 2008, 97, p. 298–305.
22. **Granger, C. B. et al.** Pexelizumab, an anti- C5 complement antibody, as adjunctive therapy to primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the COMplement inhibition in Myocardial infarction treated with Angioplasty (COMMA) trial. *Circulation*, 2003, 108, p. 1184–1190.
23. **de Werra, I. et al.** Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit. Care Med.*, 1997, 25, p. 607–613.
24. **Flesch, M. et al.** Acute effects of nitric oxide and cyclic GMP on human myocardial contractility. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1997, 281, p. 1340–1349.
25. **Ulmans, J. G. et al.** Nitric oxide in the regulation of blood flow and arterial pressure. *Annu. Rev. Physiol.*, 1995, 57, p. 771–790.
26. **Nijveldt, R. J. et al.** Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) in critically ill patients: high plasma ADMA concentration is an independent risk factor of ICU mortality. *Clin. Nutr.*, 2003, 22, p. 23–30.
27. **Cotter, G. et al.** L-NAME (a NO synthase inhibitor) in the treatment of refractory cardiogenic shock: A prospective randomized study. *Eur. Heart J.*, 2003, 24, p. 1287–1295.
28. **Cotter, G. et al.** L-NMMA (a nitric oxide synthase inhibitor) is effective in treatment of cardiogenic shock. *Circulation*, 2000, 101, p. 1358–1361.
29. **Dzavik, V. et al.** Effect of nitric oxide synthase inhibition on haemodynamics and outcome of patients with persistent cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a phase II dose-ranging study. *Eur. Heart J.*, 2007, 28, p. 1109–1116.
30. **Bailey, A. et al.** The tragedy of TRIUMPH for nitric oxide synthesis inhibition in cardiogenic shock: where do we go from here? *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, 2007, 7, p. 337–345.
31. **Teerlink, T.** Tilmarginine in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *JAMA*, 2007, 298, p. 971–972.
32. **Kohsaka, S. et al. SHOCK Investigators** Microbiological profile of septic complications in patients with cardiogenic shock following acute myocardial infarction (from the SHOCK study). *Am. J. Cardiol.*, 2007, 15, 99, p. 802–804.
33. **Bochicchio, G. V. et al.** Systemic inflammatory response syndrome score at admission independently predicts infection in blunt trauma patients. *J. Trauma*, 2001, 50, p. 817–820.
34. **Hoover, L. et al.** Systemic inflammatory response syndrome and nosocomial infection in trauma. *Journal Trauma Injury Infect Critical Care*, 2006, 61, p. 310–317.
35. **Rau, M. B. et al.** Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT). *Annals of Surgery*, 2007, 245, p. 745–754.
36. **Tang, B. M. P. et al.** Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.*, 2007, 7, p. 210–217.

Došlo dne 16. 6. 2009.

Přijato dne 1. 11. 2009.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Robert Janda

Anesteziologicko-resuscitační oddělení,

Karlovarská krajská nemocnice, a. s.

Bezručova 19

360 63 Karlovy Vary

e-mail: robert.janda@kkn.cz