

doi: 10.3897/bgcardio.28.e87553

КАРДИОГЕНЕН ШОК – НОВОСТИ И СЪВРЕМЕНИ ТЕРАПЕВТИЧНИ СХЕМИ

И. Петров, З. Станков, С. Василев

*Отделение по кардиология и ангиология, УМБАЛ „Аджибадем Сити Клиник – Сърдечно-съдов център“,
Софийски университет – София*

CARDIOGENIC SHOCK – NOVELTY AND EMERGING THERAPEUTIC CONCEPTS

I. Petrov, Z. Stankov, S. Vasilev

*Department of Cardiology and Angiology, UMHAT Acibadem City Clinic – Cardiovascular Center,
Sofia University – Sofia*

Резюме. Кардиогенният шок е състояние на нисък сърдечен дебит, дължащ се на сърдечна дисфункция, което води до тежка органна хипоперфузия с тъканна хипоксия и повишен серумен лактат. Представява тежко усложнение, чиято честота е около 15% от шоките, като 2-5% са случаите на КШ, възникнал като усложнение на остра сърдечна недостатъчност. Независимо от разнообразната етиология на КШ, до 80% от случаите възникват като усложнение от остър инфаркт на миокарда. Ишемията, която настъпва, води до дисфункция на миокарда със спад на артериалното налягане и последваща хипоперфузия на тъканите. Ключово е навременното лечение на шока в неговия прешоков стадий. Лечението на рефрактерния КШ е комплексно, като се състои от медикаментозна терапия с инотропи и/или вазопресори и механична циркулаторна поддръжка (MCS). Целта на технологичните средства за MCS е да редуцират работата на сърцето и миокардната нужда от кислород, като същевременно поддържат адекватна системна и коронарна перфузия. Има различен набор от дивайси като IABP, Impella, Tandem Heart, V-A ECMO. Целта на този обзор е да се представят новостите в лечението на кардиогенен шок и да се въведе яснота в терапевтичната схема, въз основа на последните налични препоръки и проучвания.

Ключови думи: кардиогенен шок, Impella, IABP, инотропи, вазопресори, усложнения, безопасност

Адрес за кореспонденция: д-р Страхил Василев, УМБАЛ „Аджибадем Сити Клиник – Сърдечно-съдов център“, „Околовръстен път“ № 127, 1700 София, България, тел.: +359885879040, e-mail: strahilvasilevhealth@gmail.com

Abstract. The cardiogenic shock is a state of low cardiac output, primarily due to cardiac dysfunction, which leads to severe organ hypoperfusion with tissue hypoxia and increased lactate levels. It presents a severe complication with a prevalence of around 15% of all forms of shock and 2-5% of the cardiogenic shock is a complications of acute heart failure. Despite the diverse etiology of the cardiogenic shock, up to 80% of the cases are due to acute myocardial infarction. The ischemia, leads to dysfunction of the myocardium cells, which causes a decline in the blood pressure and subsequent tissue hypoperfusion. The most important part is to start the treatment regime as soon as possible in the pre-shock stage. The treatment of refractory cardiogenic shock is complex, as it contains an intravenous therapy with inotropes/vasopressors and mechanical circulatory support (MCS). The MCS devices are supposed to reduce the workload of the heart and the oxygen need of the myocardial cells and in the same time to maintain an adequate coronary and systemic perfusion. There are different MCS devices like IABP, Impella, Tandem Heart, V-A ECMO. The aim of this review article is to present the new trends in the treatment approach to cardiogenic shock and to bring clarity in the treatment regimes, based on the latest studies and guidelines.

Key words: cardiogenic shock, Impella, IABP, inotropes, vasopressors, complications, safety

Address for correspondence: Strahil Vasilev, Acibadem City Clinic, Cardiovascular Center, Sofia University, Sofia, Bulgaria, „Okolovrusten put“ No 127, 1700 Sofia, Bulgaria, tel. number: +359 885879040, e-mail: strahilvasilevhealth@gmail.com

ВЪВЕДЕНИЕ

Кардиогенният шок (КШ) е тежко усложнение с висока смъртност (до 50%), която остава непроменена през последните 10 години, въпреки медикаментозни и технологични нововъведения. Независимо, че вътреболничната смъртност се е подобрила, дългосрочната смъртност при пациентите с КШ остава висока. Честотата на КШ е около 15%, като 2-5% са случаите на КШ, възникнал като усложнение на остра сърдечна недостатъчност. Общата честота на остър миокарден инфаркт (ОМИ) и КШ е 5 до 10% с по-висока честота при ОМИ със ST-елевация в сравнение с ОМИ без ST-елевация. Според информацията от последните публикувани регистри, лекуваните пациенти с КШ в САЩ са 40 000-50 000, а в Европа 60 000-70 000 годишно. Поради честотата и високия процент смъртност, КШ представлява сериозно предизвикателство пред медицинските специалисти [1].

Според клиничното ръководство на Европейското дружество по кардиология, КШ е състояние на нисък сърдечен дебит, поради сърдечна дисфункция, което води до тежка органна хипоперфузия с тъканна хипоксия и повишен серумен лактат [1]. Клинично, това се изразява в рефрактерна хипотония (систолично налягане < 90 mm Hg) с данни за органна хипоперфузия, налагаща медикаментозна терапия или механична поддръжка на хемодинамиката (MCS). Тази дефиниция на КШ е базирана на SHOCK (Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock) и IABP-SHOCK II (Intra-aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II) проучванията [2] (табл. 1).

Етиологията на КШ е разнообразна, като до 80% от случаите на КШ възникват като усложнение на остър миокарден инфаркт. Други причини могат да бъдат екзацерирана хронична сърдечна недостатъчност (до 30%), клапни пороци (6%), кардиомиопатия или остър миокардит [2, 3]. Важно е да се отбележи, че КШ е водеща причина за смъртност при миокарден инфаркт [2]. Клиничните проучвания доказват, че до 80% от леталните случаи на КШ са в рамките на първите 30 до 60 дни от началото на шокото състояние, а също така и половината от леталните случаи в болница са в първите 24 часа. Следователно е важно да се отбележи, че рискът от смърт при КШ е време-зависим [1].

INTRODUCTION

Cardiogenic shock (CS) is a severe complication with a high mortality rate (up to 50%) that has remained unchanged over the last 10 years, despite medical and technological innovations. Although in-hospital mortality has improved, long-term mortality in patients with CS remains high. The incidence of CS is about 15%, with 2-5% of CS cases occurring as a complication of acute heart failure. The overall incidence of acute myocardial infarction (AMI) and CHD is 5 to 10% with a higher incidence of ST-elevation AMI compared with non-ST-elevation AMI. According to information from the most recently published registries, the number of treated patients with CHD in the USA is 40 000-50 000 and in Europe 60 000-70 000 per year. Due to its high incidence and high mortality rate, CH represents a major challenge for medical professionals [1].

According to the European Society of Cardiology clinical guidelines, CS is a condition of low cardiac output due to cardiac dysfunction, resulting in severe organ hypoperfusion with tissue hypoxia and elevated serum lactate [1]. Clinically, it is manifested by refractory hypotension (systolic pressure < 90 mm Hg) with evidence of organ hypoperfusion requiring medical therapy or mechanical hemodynamic support (MCS). This definition of CS is based on the SHOCK (Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock) and IABP-SHOCK II (Intra-aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II) studies [2] (Table 1).

The etiology of CS is diverse, with up to 80% of CS cases occurring as a complication of acute myocardial infarction. Other causes may include exacerbated chronic heart failure (up to 30%), valvular heart disease (6%), cardiomyopathy, or acute myocarditis [2, 3]. It is important to note that CS is the leading cause of death in myocardial infarction. Clinical studies [2], have shown that up to 80% of lethal CS cases occur within the first 30 to 60 days of the onset of shock, and also half of in-hospital deaths occur within the first 24 hours. Therefore, it is important to note that the risk of death in CS is time-dependent [1].

Таблица 1. Дефиниция за КШ според проучванията / Table 1. CS definition according to studies

ШОК [6]	IABP-SHOCK II
SBP < 90 mm Hg за > 30 min или нуждата от поддръжка за да се достигне SBP > 90 mm Hg Органна хипоперфузия (< 30 ml/h урина или студени крайници и сърдечна честота > 60 уд./min Хемодинамични критерии: CI < 2.2 l/min/m ² и PCWP > 15 mm Hg	SBP < 90 mm Hg за > 30 min или нуждата от катехоламинава поддръжка, за да се достигне SBP > 90 mm Hg Клиника на белодробен застои и нарушена органна перфузия с поне едно от следните: нарушен ментален статус студени крайници < 30 ml/h урина лактат > 2.0 mmol/l
I. SBP < 90 mm Hg for > 30 min or the need of support in order to achieve SBP > 90 mm Hg. II. End-organ hypoperfusion (urine output < 30 ml/h or cool extremities and heart rate > 60 b.p.m.) III. Haemodynamic criteria: CI of < 2.2 l/min/m ² and PCWP > 15 mm Hg	sbp < 90 mm Hg for > 30 min or catecholamines to maintain SBP > 90 mm Hg and Clinical pulmonary congestion and impaired end organ perfusion with at least one of the following criteria: altered mental status cold/clammy skin and extremities urine output < 30 ml/h lactate > 2.0 mmol/l

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И СТАДИРАНЕ НА КАРДИОГЕННИЯ ШОК

Патофизиологията на кардиогенния шок е комплексна, като най-важното е, че исхемията води до депресия на миокардния контрактилитет, което от своя страна води до порочен кръг на редуциран сърдечен индекс и ниско артериално налягане, допълнително усилващо коронарната исхемиа. Всичко това причинява тежка тъканна хипоперфузия и смърт [3]. Класическият патогенетичен механизъм за развитие на КШ представлява загуба на миокардна тъкан след ОМИ и вторично възникване на шока. В допълнение на загубата на миокард, развитието на механични усложнения (руптура на септума и свободната стена на ЛК, ЛК аневризма, руптура на папиларен мускул, остра митрална регургитация, остро настъпил перикарден излив с тампонада) често водят до тежка лява и дясна камерна дисфункция. Като следствие на нарушената камерна функция ударният обем (УО) намалява и води до остра редукция на артериалното налягане (АН) и повишаване на теледиастолния обем в ЛК. В опит да се компенсира ниското АН се наблюдава компенсаторна вазоконстрикция (което включва венкострикция, водеща от своя страна до повишено пулмонално налягане). Критериите за диагноза на кардиогенен шок са клинични признаци на хипоперфузия, олигурия, ментални нарушения, ниско пулсово налягане, повишен лактат, повишен креатинин и метаболитна ацидоза [1]. Множество други биомаркери в допълнение към серумния лактат могат да бъдат индикатори за прогресията на КШ. Нарушеният баланс между ангиопоетин-1 и ангиопоетин-2 показва нарушена микроциркулация и повишена пропускливост на съдовете, като тяхното

PATHOPHYSIOLOGY AND STAGING OF CARIOGENIC SHOCK

The pathophysiology of cardiogenic shock is complex. Most importantly, ischemia leads to depression of the myocardial contractility, which in turn leads to a vicious cycle of reduced cardiac index and low arterial pressure, further amplifying coronary ischemia. All of this, causes severe tissue hypoperfusion and death [3]. The classic pathogenetic mechanism for the development of CS, is the loss of myocardial tissue after AMI and the secondary occurrence of shock. In addition to myocardial loss, the development of mechanical complications (septal and LV free wall rupture, LV aneurysm, papillary muscle rupture, acute mitral regurgitation, acute onset pericardial effusion with tamponade) often leads to severe left and right ventricular dysfunction. As a consequence of impaired ventricular function, the stroke volume (SV) decreases and leads to an acute reduction in arterial pressure (BP) and an increase in LV end-diastolic volume. In an attempt to compensate for the low BP, compensatory vasoconstriction (involving constriction of the veins, which in turn leads to increased pulmonary pressure) occurs. The criteria for the diagnosis of cardiogenic shock are clinical signs of hypoperfusion, oliguria, mental disorders, low pulse pressure, elevated lactate, elevated creatinine, and metabolic acidosis [1]. Multiple other biomarkers, in addition to serum lactate, may be indicators of the progression of CS. The disturbed balance between angiotensin-1 and angiotensin-2 indicates impaired microcirculation and increased vascular permeability,

проследяване в хода на КШ е показало проспективна връзка със смъртността [3]. Микроциркулаторните промени при КШ могат да бъдат измерени и със сублингвални образни тестове, но клиничната стойност на тези нови биомаркери и образни тестове не е напълно доказана [3].

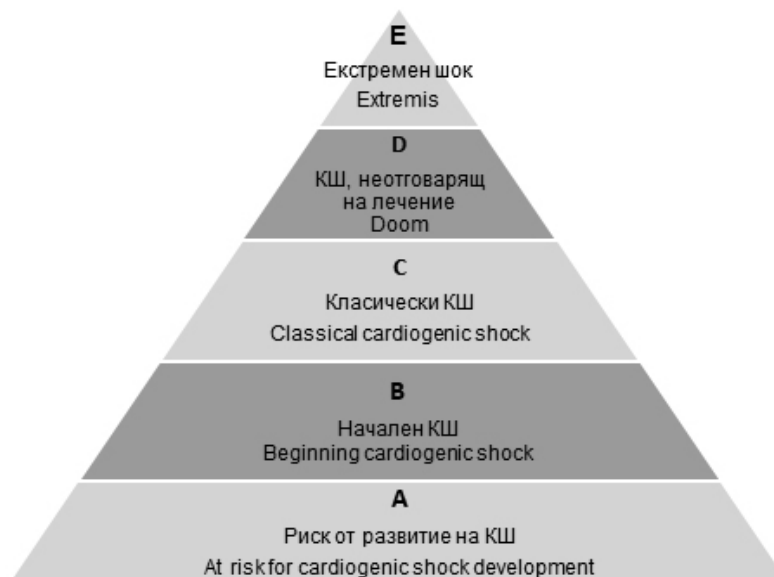
В клиничната практика КШ обхваща няколко етапа на развитие – от прешок до екстрем шок, при който пациентът е в сърдечен арест дори и при налична кардиопулмонална ресусцитация и MCS (фиг. 1).

Разпознаването на КШ в неговия прешок стадий е важно, тъй като е свързано с по-ниска смъртност и възможност да се предотврати прогресията до крайните стадии на шока, при адекватно лечение [1, 2, 3]. Най-добрата скорова система, която се използва е ORBI (Observatoire Regional Breton sur l'Infarctus) скорът, чрез който се оценява рискът от развитие на КШ. Той се базира на 11 клинични показателя налични в катетаризационната лаборатория, като позволява да бъде независим предиктор за развитието на КШ по време и след първична PCI (нисък риск 0-7 точки, нисък към умерен риск 8-10 точки, среден към висок риск 11-12 точки висок риск > 13 точки). Както вече споменахме, най-честата причина за кардиогенен шок е остър миокарден инфаркт, по-често при миокарден инфаркт с ST-елевация. Такива пациенти имат необратима загуба на

and their monitoring during the course of CS has shown a prospective association with mortality [3]. Microcirculatory changes in CS can also be measured with sublingual imaging tests, but the clinical value of these new biomarkers and imaging tests has not been fully demonstrated [3].

In clinical practice, CSH encompasses several stages of development, from pre-shock to extreme shock, in which the patient is in cardiac arrest even when cardiopulmonary resuscitation and MCS are present (Figure 1).

Recognition of CS in its pre-shock stage is important, as it is associated with lower mortality and the ability to prevent progression to the end stages of shock with adequate treatment [1, 2, 3]. The best scoring system to use is the ORBI (Observatoire Regional Breton sur l'Infarctus) scoring system, which assesses the risk of developing CS. It is based on 11 clinical parameters available in the cath-lab, allowing it to be an independent predictor of the development of CS during and after primary PCI (low risk 0-7 points, low to moderate risk 8-10 points, moderate to high risk 11-12 points and high risk > 13 points). As previously mentioned, the most common cause of cardiogenic shock is acute myocardial infarction, more commonly in ST-elevation myocardial infarction. Such patients have irrevers-



Фиг. 1. Петте категории според пирамидата на КШ. **Етап А** – пациенти, при които има риск от развитие на КШ, но в момента на оценка нямат симптоми на шок. **Етап В** – пациенти с клинични данни за хипотония и/или тахикардия, без наличие на хипоперфузия. **Етап С** – пациенти в етап на класически КШ, придружен от органна хипоперфузия. **Етап D** – рефрактерен КШ с данни за влошаване и лош отговор към лечението. **Етап Е** – пациенти, които са в сърдечен арест, дори и при извършването на CPR и MCS

Fig. 1. The five categories according to the CS pyramid. **Stage A** – patients who are at risk of developing CS, but have no symptoms of shock at the time of assessment. **Stage B** – patients with clinical evidence of hypotension and/or tachycardia without the presence of hypoperfusion. **Stage C** – patients in the classic CS stage, accompanied by organ hypoperfusion. **Stage D** – refractory CS, with evidence of worsening and poor response to treatment. **Stage E** – patients who are in cardiac arrest, even with CPR and MCS performed

миокардна тъкан, което тригерира инфламаторни и други системни механизми. Допълнително, по-голямата част от тези пациенти са възрастни и полиморбидни, което увеличава риска от допълнителни усложнения и смърт [1].

ЛЕЧЕНИЕ

Пациентите с КШ, трябва да бъдат лекувани в специализирани центрове с налична катетаризационна лаборатория, операционни зали, интензивно отделение и възможност за селекция на устройства за MCS [5]. Ранната идентификация и лечение на причината за шокото състояние е свързана с по-добра прогноза. [1] Според SHOCK проучването, най-важното в лечебната стратегия при пациенти с кардиогенен шок и миокарден инфаркт е ранната реваascularизация [6]. Проучването не констатира разлика в 30 дневната смъртност между пациентите, при които е приложена ранна реваascularизация и тези, при които е използвана само медикаментозна терапия. Независимо от това, SHOCK проучването и редица други регистри, показват статистически значимо понижаване на смъртността на 6ти месец и 1 година при пациенти подложени на ранна реваascularизация [7]. Кардиохирургичното лечение с имплантиране на аортокоронарен байпас има много малко приложение в случаите на кардиогенен шок и според проучвания, то е използвано при под 5% от случаите [7]. Според последните препоръки на Европейското дружество по кардиология първичната перкутанна интервенция (pPCI) при едноклонова коронарна болест е клас I, препоръка C [8]. Повечето пациенти с миокарден инфаркт, усложнен с кардиогенен шок са с две или триклонова коронарна болест. В тези случаи Европейското дружество по кардиология препоръчва да се извършва ранна реваascularизация на водещата лезия и последваща планирана (в кратки срокове, включително по време на същата хоспитализация) реваascularизация на другите лезии [3, 7].

МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПИЯ

Венозната инфузия на течности, вазопресори и инотропи е ключова при стартиране на болнично лечение на пациенти с КШ. Независимо че една трета от пациентите в шокото състояние са еуволемични, те отговарят с повишаване на ударния обем при вливане на течности. Вазопресорите адекватно поддържат средното артериално налягане, като така се постига адекватно тъканно кръвоснабдяване при рефрактерна хипотония [1, 7]. При липса на данни за застой, венозна инфузия на натриев хлорид 0,9% или Рингер 250 ml за период от 15 до 30

ible loss of myocardial tissue, which triggers inflammatory and other systemic mechanisms. Additionally, the majority of these patients are elderly and polymorbid, increasing the risk of further complications and death [1].

TREATMENT

Patients with CSH should be treated in specialized centers with an available catheterization laboratory, operating rooms, an intensive care unit, and the ability to select devices for MCS [5]. Early identification and treatment of the cause of shock is associated with a better prognosis. According to the SHOCK study, [1] the most important treatment strategy for patients with cardiogenic shock and myocardial infarction is early revascularization [6]. The study found no difference in 30-day mortality between patients who received early revascularization and those who received medical therapy alone. Nevertheless, the SHOCK trial and a number of other registries have shown statistically significant reductions in mortality at 6 months and 1 year in patients undergoing early revascularization [7]. Cardiac surgery with implantation of an aortocoronary bypass graft has very little use in cases of cardiogenic shock and, according to studies, it has been used in less than 5% of cases [7]. According to the latest recommendations of the European Society of Cardiology, primary percutaneous intervention (pPCI) for single-vessel coronary artery disease is class I, recommendation C [8]. Most patients with myocardial infarction complicated by cardiogenic shock have two or three-vessel coronary artery disease. In these cases, the European Society of Cardiology recommends early revascularization of the leading lesion and subsequent planned (within a short time frame, including during the same hospitalization) revascularization of the other lesions [3, 7].

MEDICAL THERAPY

Intravenous infusion of fluids, vasopressors, and inotropes is key in initiating hospital treatment of patients with CS. Although one-third of patients in shock are euvolemic, they respond with an increase in stroke volume when fluids are infused. Vasopressors adequately maintain mean arterial pressure, thereby achieving adequate tissue blood supply in refractory hypotension. [1, 7] In the absence of evidence of stasis, intravenous infusion of sodium chloride 0.9% or Ringer 250 ml. for a period of 15 to 30 minutes is the

min е първи избор на терапия, като тази инфузия играе роля и на терапевтичен тест, т.е. дава информация дали става въпрос за хиповолемичен шок, или е резултат на тежка ЛК дисфункция. Независимо че при голяма част от пациентите с КШ се налага терапия с вазопресори и/или инотропи, генерално се препоръчва те да се използват в минимални дози, а при адекватна тъканна перфузия да се избягват. Те подобряват хемодинамиката, но за сметка на повишена миокардна нужда от кислород и висок аритмогенен ефект [1]. Инотропите са група медикаменти, които подобряват сърдечната контракция и могат да бъдат разделени на 3 основни групи – адренергични агонисти, фосфодиестераза III инхибитори и калциеви сенсibiliзатори. Адренергичните агонисти упражняват своя позитивен инотропен ефект, свързвайки се с бета-адренергичните рецептори. Те повишават СЧ, АН и УО на сърцето. Към тази група спадат – допамин, добутамин, норепинефрин и епинефрин, които могат допълнително да бъдат класифицирани в зависимост от техния системен съдов ефект (инопресори или инодилатори) [5, 7]. Според Европейските препоръки приложението на допамин е с клас IIA, а норепинефрин е клас IIB, докато други проучвания при пациенти с кардиогенен шок показват, че норепинефрин е свързан с по-малко аритмогенни ефекти и по-добра преживяемост, което го прави подходящ за първи избор при пациенти с ниско артериално налягане [3]. Допаминът действа върху 4 рецептора – допаминергични тип 1 и тип 2 рецептори и адренергични алфа 1 и бета 1 рецептори. В ниски дози ($< 2,5 \mu\text{g/kg/min}$) води до вазодилатация на коронарни, ренални и спланхникови артерии. При средни дози ($3-5 \mu\text{g/kg/min}$) води до сигнификантен инотропен и хронотропен ефект, действайки върху бета-1 рецепторите на кардиомиоцитите. Във високи дози ($> 5 \mu\text{g/kg/min}$) води до съдова вазоконстрикция, действайки върху алфа-1 адренергичните рецептори, което може да доведе до тежка хипертония и да индуцира тахикардии. Добутаминът е бета-адренергичен агонист със силен ефект върху бета-1 рецепторите и слаб ефект върху бета-2 и алфа-1-адренергичните рецептори. Полуживотът на добутамина е 2 min, което премахва нуждата от коригиране на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност. В ниски дози ($< 5 \mu\text{g/kg/min}$) повишава УО и намалява следнатоварването, като вазодилатира периферните съдове. При дози $> 5 \mu\text{g/kg/min}$ води до вазоконстрикция чрез действието си върху алфа-1 адренергичните рецептори. От групата на фосфодиестеразните III инхибитори е милринон. Фосфодиестераза III ензимът е отговорен за разграждането на цикличния аденозин монофосфат. При инхибицията му се наблюдава натрупване на цикличния аденозин мо-

first choice of therapy, and this infusion also plays the role of a therapeutic test, i.e., it gives us information whether, it is hypovolemic shock or the result of severe LV dysfunction. Although a large proportion of patients with CS require therapy with vasopressors and/or inotropes, it is generally recommended to use them in minimal doses and to avoid them in the presence of adequate tissue perfusion. They improve hemodynamics, but at the expense of increased myocardial oxygen demand and high arrhythmogenicity [1]. Inotropes are a class of drugs that improve cardiac contraction and can be divided into 3 main groups – adrenergic agonists, phosphodiesterase III inhibitors and calcium sensitizers. Adrenergic agonists exert their positive inotropic effect by binding to beta-adrenergic receptors. They increase the HR, BP and EF of the heart. Dopamine, dobutamine, norepinephrine, and epinephrine are members of this group, and they can be further classified based on their systemic vascular effect (inopressors or inodilators) [5, 7]. According to the European recommendations, dopamine administration is class IIA and norepinephrine is class IIB, whereas other studies in patients with cardiogenic shock have shown that norepinephrine is associated with fewer arrhythmogenic effects and better survival, making it a suitable first choice in patients with low arterial pressure [3]. Dopamine acts on 4 receptors, dopaminergic type 1 and type 2 receptors and adrenergic alpha 1 and beta 1 receptors. In low doses ($< 2.5 \mu\text{g/kg/min}$) it causes vasodilation of coronary, renal and splanchnic arteries. In medium doses ($3-5 \mu\text{g/kg/min}$) it leads to significant inotropic and chronotropic effects, acting on beta-1 receptors of cardiomyocytes. At high doses ($> 5 \mu\text{g/kg/min}$), it leads to vasoconstriction, acting on alpha 1 adrenergic receptors, which can lead to severe hypertension and induce tachyarrhythmias. Dobutamine is a beta-adrenergic agonist with strong effects on beta 1 receptors and weaker effects on beta 2 and alpha 1 adrenergic receptors. The half-life of dobutamine is 2 min, eliminating the need for dose adjustment in patients with renal failure. In low doses ($< 5 \mu\text{g/kg/min}$), it increases OA and decreases afterload by vasodilating peripheral vessels. At doses ($> 5 \mu\text{g/kg/min}$), causes vasoconstriction by its action on alpha 1 adrenoceptors. From the group of phosphodiesterase III inhibitors is the drug – Milrinone. Phosphodiesterase III enzyme is responsible for the degradation of cyclic adenosine monophos-

нофосфат, което увеличава наличието на субстратен „материал“ за фосфорилирането на калциевите канали. Това увеличава калциевата концентрация в клетката, което от своя страна води до повишен контрактилитет. Допълнителен ефект на милринон е и периферната вазодилатация, която се дължи на инхибирането на активацията на леката верига на миозина. Високи дози милринон могат да доведат до хипотония и трябва да се дозира внимателно при пациенти с бъбречна недостатъчност. Левосимендан е калциев сенсibiliзатор, който увеличава сърдечната контрактилност чрез повишаване на сензитивността на тропонин С към вт̀реклѐтъчния калций в кардиомиоцитите. Важно е да се отбележи, че левосимендан има дълъг плазмен полуживот, като активните му метаболити персистират до 80 часа в кръвообращението и има проаритмогенен ефект, поради което инфузията му трябва да е бавна и е необходимо да се избягва при вече налична камерна ектопия. Основен ефект върху прогнозата на пациентите с кардиогенен шок е контролът на множествената органна недостатъчност. Ключови моменти в този контрол са следенето на уринната продукция, адекватната вентилация, гликемичният контрол с кръвна захар под 11 mmol/l и избягване на хипогликемични епизоди, профилактика на тромбемболизъм и пептична язва [3, 7]. Продължително мониториране на артериалното налягане, пулс-оксиметрия, телеметрия, температура, дихателна честота и водно-солеви баланс са основните параметри на хемодинамичния мониторинг [2]. При сърдечна катетеризация на пациенти в КШ типично се поставя катетър в пулмоналната артерия, който не само помага в мониторинга на пациентите, но и в преценката за инициацията на механична циркулаторна поддръжка и дава информация за резултатността на провежданата медикаментозна терапия [2]. При пациенти в КШ неинвазивната вентилация и оксигенация понякога не са достатъчни и трябва да се пристъпи към инвазивна, органопротективна вентилация с ниски обеми (5-7 ml/kg) [2, 7].

МЕХАНИЧНА ЦИРКУЛАТОРНА ПОДДРЪЖКА

Механичната циркулаторна поддръжка (MCS) се използва за подобряване на хемодинамиката, редуциране на нуждата от прилагане на катехоламини и подобряване на прогнозата на пациентите с КШ [3]. Главната цел е да се редуцира работата на сърцето и миокардната нужда от кислород, като в същото време се поддържа адекватна системна и коронарна перфузия [9]. Перкутанните дивайси за механична циркулаторна поддръжка могат да бъдат класифицирани по следния начин: дивайси с конфигурация – лява камера до аорта (IABP), асистиращи дивай-

phate, with its inhibition there is an accumulation of cyclic adenosine monophosphate, which increases the availability of substrate „material“ for the phosphorylation of calcium channels. This increases the calcium concentration in the cell, which in turn leads to increased contractility. An additional effect of milrinone is peripheral vasodilation, which is due to inhibition of myosin light chain activation. High doses of milrinone can lead to hypotension and should be dosed carefully in patients with renal insufficiency. Levosimendan is a calcium sensitizer that increases cardiac contractility by increasing troponin C sensitivity to intracellular calcium in cardiomyocytes. It is important to note that levosimendan has a long plasma half-life, with its active metabolites persisting for up to 80 hours in the circulation, and has a proarrhythmic effect; therefore, its infusion should be slow and should be avoided in already present ventricular ectopy. A major effect on the prognosis of patients with cardiogenic shock is the control of multiple organ failure. Key points in this control are monitoring of urine output, adequate ventilation, glycemic control with blood glucose below 11mmol/l and avoidance of hypoglycemic episodes, prevention of thromboembolism and peptic ulcer [3, 7]. Continuous monitoring of blood pressure, pulse oximetry, telemetry, temperature, respiratory rate and water-salt balance are the main parameters of hemodynamic monitoring [2]. In cardiac catheterization of patients in the CS, a catheter is typically placed in the pulmonary artery, which not only helps in monitoring patients but also in assessing the initiation of mechanical circulatory support and provides information on the efficacy of ongoing medical therapy [2]. In CS patients, non-invasive ventilation and oxygenation is sometimes not sufficient and invasive, organ-protective ventilation with low volumes (5-7 ml/kg) should be resorted to [2, 7].

MECHANICAL CIRCULATORY SUPPORT

Mechanical circulatory support (MCS) is used to improve hemodynamics, reduce the need for catecholamine administration, and improve the prognosis of patients with CS. [3] The main goal is to reduce cardiac work and myocardial oxygen demand while maintaining adequate systemic and coronary perfusion [9]. Percutaneous mechanical circulatory support devices can be classified as follows: left ventricle to aorta (IABP) configuration devices, left atrium to systemic circulation (Tandem Heart) configura-

си с конфигурация – ляво предсърдие до системна циркулация (TandemHeart), дивайси с конфигурация – дясно предсърдие до системна циркулация (вено-артериална екстракорпорална мембранна оксигенация – V-A ЕСМО) и перкутанна микроаксиална циркулаторна поддръжка (Impella-2.5) [10]. Механизмът на действие на перкутанните дивайси за механична хемодинамична поддръжка най-лесно може да се обясни с кривата налягане–обем на лявата камера, която показва четирите фази на сърдечния цикъл: (1) изоволуметрично съкращение, (2) изтласкване, (3) изоволуметрична релаксация, (4) диастола. При физиологични условия кривата има трапецовидна форма с объл връх. Когато няма патология, формата и морфологията на кривата зависят от пред- и следнатоварването. Преднатоварването показва „напрежението“ върху миокарда, като крайният диастолен обем води до най-голям стрес върху стената на сърдечния мускул. Следнатоварването показва налягането, срещу което лявата камера се съкращава, то зависи главно от характеристиките на съдовата система (фиг. 2).

Най-използваният дивайс за механична поддръжка на хемодинамиката е интрааортна балонна помпа (IABP), популярна като балонен контрапулсатор, който е бил представен за първи път в началото на 1960 г. Неговата конфигурация е лява камера–аорта. Годици наред IABP е използван при пациенти с КШ без да има данни от рандомизирани проучвания за неговите потенциални ползи. Това се промени след публикацията на проучването Intra-aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II (IABP-SHOCK II), което рандомизира 600 пациенти с КШ, възникнал като усложнение на миокарден инфаркт, и лекувани чрез ранна реваскуларизация със или без IABP [7]. Според IABP-SHOCK II няма разлика в смъртността между групата с IABP и групата без. Това се доказва при проследяване на пациентите на 30-ия ден, на 6 и 12 месеца [2, 11]. След като единственото адекватно рандомизирано проучване не успява да докаже ползите от употребата на IABP, клиничното ръководство на Европейското дружество даде клас IIIB препоръка за използването на пасивни дивайси за механична поддръжка на хемодинамиката. След неутралните резултати на IABP-SHOCK II и новите препоръки на Европейското дружество по кардиология употребата на IABP през последните години спадна с до 30% в САЩ, 25% в Англия и с до 18% в Германия, за сметка на увеличеното използване на активни дивайси за механична циркулаторна поддръжка, като V-A ЕСМО и Impella/TandemHeart [7].

С новите перкутанни дивайси за механична поддръжка на хемодинамиката, като Impella-2.5-system (Abiomed Europe GmbH, Aachen, Germany), се от-

tion devices, right atrium to systemic circulation (veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (V-A ECMO) configuration devices, and percutaneous micro axial circulatory support (Impella 2.5) [10]. The mechanism of action of percutaneous mechanical hemodynamic support devices can be most easily explained by the left ventricular pressure-volume curve, which shows the four phases of the cardiac cycle: (1) isovolumetric contraction, (2) ejection, (3) isovolumetric relaxation, (4) diastole. Under physiological conditions, the curve has a trapezoidal shape with a rounded top. When there is no pathology, the shape and morphology of the curve depend on preload and afterload. Preload indicates the „stress“ on the myocardium, with end-diastolic volume resulting in the greatest stress on the wall of the heart muscle. Afterload indicates the pressure against which, the left ventricle shortens, it depends mainly on the characteristics of the vascular system (Figure 2).

The most widely used device for mechanical support of hemodynamics is the intra-aortic balloon pump (IABP), popularly known as the balloon counter pulsator, which was first introduced in the early 1960s. Its configuration is left ventricle-aorta. For years, the IABP was used in patients with CS without evidence from randomized trials of its potential benefits. This has changed since the publication of the Intra-aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II (IABP-SHOCK II) trial, which randomized 600 patients with CS occurring as a complication of myocardial infarction and treated by early revascularization with or without IABP [7]. According to IABP-SHOCK II, there was no difference in mortality between the IABP group and the group without it. This was demonstrated at patient follow-up at day 30, 6 months, and 12 months [2, 11]. The European Society's clinical guidelines issued a class IIIB recommendation for the use of passive devices for mechanical hemodynamic support after the only adequate, randomized trial failed to demonstrate the benefits of IABP use. Following the neutral results of IABP-SHOCK II and the new recommendations of the European Society of Cardiology, the use of IABPs, in recent years, has fallen by up to 30% in the US, 25% in England and by up to 18% in Germany, at the expense of the increased use of active mechanical circulatory support devices, such as V-A ECMO and Impella/Tandem Heart [7].

A new horizon in the treatment of CS was opened with the advent of new percutaneous mechanical hemodynamic support devices, such as the Impel-

крива нов хоризонт в лечението на КШ. Impella дивайсите представляват аксиална помпа, която перкутанно се въвежда през феморалната артерия, минава ретроградно през аортната клапа в лявата камера, откъдето „поема кръвта“ и я изтласква в асцендентната аорта. Impella-2.5 може да поддържа ударен обем от 2,5-4 литра на минута. Съществува и устройство с по-голям диаметър и по-голям дебит – Impella-5.0, който може да поддържа ударен обем от 5 литра, но за неговата имплантация са нужни 22-френча интродюсер [2]. Тези дивайси заместват функцията на лявата камера, като механично я изпразват и така потенциално облекчават натоварването и подпомагат за възстановяването на миокарда [2, 12]. Продължителното изпразване на лявата камера, независимо от сърдечния цикъл, води до загуба на нормалните изоволуметрични периоди, което ясно се вижда на кривата налягане–обем (фиг. 2). Кривата променя своята морфология от трапецовидна в триъгълна. Механизмът на Impella е точно такъв, че действа независимо от сърдечната функция и с увеличаване честотата на помпане на кръв се намалява максималното налягане в лявата камера и се наблюдава намаляване в зоната на кривата и миокардната нужда от кислород. В същото време налягането в аортата се повишава, което води до по-голяма дисоциация между аортното налягане (Ao) и налягането в лявата камера (ЛВ-Ао раздвояване). Тези ефекти водят до понижаване на налягането в лявото предсърдие и белодробното русло, следователно Impella дивайсите са противопоказани при пациенти с високостепенна аортна стеноза или аортна инсуфициенция, механична аортна клапа и тежка периферна артериална болест [2]. Ефектът на Impella е доказан в няколко проучвания, които демонстрират ефикасност и безопасност при използването на Impella-2.5 при високорискови перкутанти коронарни интервенции и при хемодинамично нестабилни пациенти с миокарден инфаркт със ST-елевации [13-15]. Според пилотно нерандомизирано проучване имплантирането на Impella-2.5 е безопасно и води до повишаване на ударния обем и намаляване на крайното диастолно налягане. Освен това е наблюдавано изразено възстановяване във функцията на лявата камера, което предполага възможен позитивен ефект върху левокамерното ремоделиране след миокарден инфаркт. Доказано е, че Impella-2.5 е свързана с подобро интракоронарно перфузионно налягане, коронарен резерв и микроваскуларно съпротивление [16]. Според мултицентровия регистър Impella–EUROSHOCK, имплантацията на Impella-2.5 при пациенти в КШ е възможен и безопасен метод, който води до редуциране на нивата на лактат, което от своя страна, предполага по-добра органна перфузия. Имплантирането на Impella дивайс е бърз метод

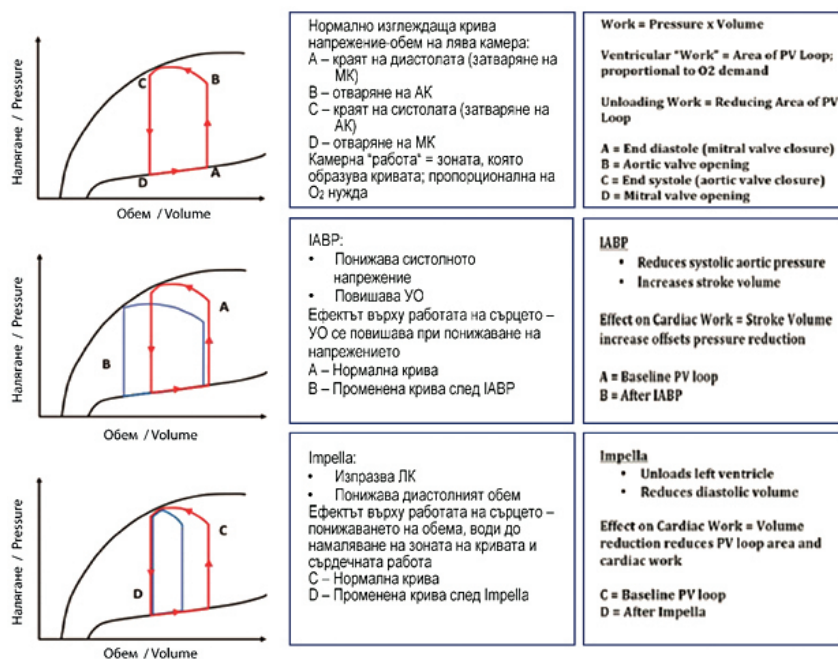
la-2.5-system (Abiomed Europe GmbH, Aachen, Germany). The Impella device is an axial pump that is percutaneously introduced through the femoral artery, passes retrogradely through the aortic valve into the left ventricle, where it „takes blood „and ejects it into the ascending aorta. The Impella-2.5 can maintain a stroke volume of 2.5-4 liters per minute. There is also a larger diameter, higher flow device, the Impella-5.0, which can maintain a stroke volume of 5 liters, but requires a 22-french introducer for its implantation [2]. These dives replace the function of the left ventricle by mechanically emptying it, potentially relieving the strain and aiding myocardial recovery [2, 12]. Prolonged emptying of the left ventricle, independent of cardiac cycles, results in the loss of normal isovolumetric periods, which is clearly seen in the pressure-volume curve (Figure 2). The curve changes its morphology from trapezoidal to triangular. The mechanism of Impella is precisely such that it acts independently of cardiac function, and as the rate of blood pumping increases, the maximum left ventricular pressure is reduced and a decrease in the area of the curve and myocardial oxygen demand is observed. At the same time, aortic pressure increases, resulting in a greater dissociation between aortic pressure (Ao) and left ventricular pressure (LV-Ao dissociation). These effects lead to a decrease in left atrial and pulmonary pressures, so Impella devices are contraindicated in patients with high-grade aortic stenosis or aortic insufficiency, mechanical aortic valve disease, and severe peripheral arterial disease [2]. The effect of Impella has been demonstrated in several trials, which have demonstrated the efficacy and safety of Impella-2.5 in high-risk percutaneous coronary interventions and in hemodynamically unstable ST-elevation myocardial infarction patients [13-15]. According to a pilot, non-randomized study, Impella-2.5 implantation is safe and results in an increase in stroke volume and a decrease in end-diastolic pressure. Furthermore, a marked recovery in left ventricular function was observed, suggesting a possible positive effect on left ventricular remodeling after myocardial infarction. Impella-2.5 has been shown to be associated with improved intracoronary perfusion pressure, coronary reserve and microvascular resistance [16]. According to the multicenter Impella-EUROSHOCK registry, Impella-2.5 implantation in CS patients is a feasible and safe method that results in a reduction of lactate levels, which in turn, suggests better organ perfusion. Impella device implantation represents a rapid method for establishing hemodynamic support, and it can be used in

за установяване на хемодинамична подкрепа, като може да бъде използвана и в центрове с по-малък опит, благодарение на лесната техника за имплантиране и високия процедурен успех, наблюдаван в няколко проучвания [12, 16]. Предимството на Impella дивайсите спрямо IABP е показано в проучване от 2019 г., където са сравнени 40 пациенти с имплантирани IABP и 40 пациенти с имплантирани Impella дивайси, като Impella групата показва статистически по-ниска 30-дневна смъртност [17]. Проучването на Fincke et al. доказва, че cardiac power output (CPO) е най-сигурният хемодинамичен показател за смъртност при КШ. Той представлява стойността на средното артериално налягане умножено по ударния обем (нормалните стойности на CPO са между 4-8 l/min) [18]. Едно от големите проучвания – PROTECT II, доказва, че Impella води до много добра перипроцедурна хемодинамична стабилност с подобряване на средното артериално налягане и CPO. Като имаме предвид ключовото място на CPO в хемодинамичната оценка и прогнозата на пациенти с КШ и хемодинамичните показатели на Impella, на този етап това устройство е най-оптималният избор за перкутанна механична подкрепа. Американската сърдечна асоциация дава клас IIB препоръка за използването на Impella дивайси [2, 19]. Друг ретроспективен анализ сравнява 237 пациенти в КШ, третирани с Impella, и 237 пациенти от IABP-SHOCK II регистъра. Този анализ не успява да докаже по-ниска смъртност при пациентите с Impella дивайси, а дори разкрива, че при тези пациенти има статистически повече усложнения [20]. Независимо от широкото използване на перкутанни дивайси за механична поддръжка на хемодинамиката, редица проучвания показват високата смъртност ($\approx 50\%$) при пациенти с КШ за последните 2 десетилетия [11, 12, 18, 21]. Проучването Detroit Cardiogenic Shock Initiative предлага стандартизиран протокол, който набляга на ранното имплантиране на Impella („профилактично“), още преди включването на вазопресори/инотропи и преди перкутанна коронарна интервенция. Този подход е показал висока успеваемост, ниска смъртност и 76% преживяемост при пациенти в КШ, вследствие на миокарден инфаркт [22] (табл. 2).

Tandem Heart е дивайс, свързващ лявото предсърдие с артериалната система. При него се канюлира феморалната вена, след това се преминава през предсърдния септум, за да може да се достигне до оксигенираната кръв в лявото предсърдие, която се аспирира и изпомпва в едната или в двете феморални артерии със скорост от 4.0 литра/мин. Ефектът е понижаване на налягането в белодробното русло и на преднатоварването на лявата камера, което води до подобрена перфузия на периферните тъкани. Tandem Heart най-често се използва за кра-

centers with less experience due to the easy implantation technique and the high procedural success observed in several studies [12, 16]. The advantage of Impella devices over IABP was shown in a 2019 study where 40 patients with implanted IABP and 40 patients with implanted Impella devices were compared, with the Impella group showing a significantly lower 30-day mortality [17]. The study by Fincke et al, demonstrated that cardiac power output (CPO) is the most reliable hemodynamic predictor of mortality in CS. It is the value of mean arterial pressure multiplied by stroke volume (normal CPO values are between 4-8 L/min) [18]. One of the large studies, PROTECT II, proved that Impella leads to very good periprocedural hemodynamic stability with improvement in mean arterial pressure and CPO. Considering the key place of CPO in the hemodynamic evaluation and prognosis of patients with CS and the hemodynamic performance of Impella, at this stage, this device represents the most optimal choice for percutaneous mechanical support. The American Heart Association gives a class IIB recommendation for the use of Impella devices [2, 19]. Another retrospective analysis compared 237 patients in the CS treated with Impella and 237 patients from the IABP-SHOCK II registry. This analysis, failed to demonstrate a lower mortality rate in patients with Impella devices, and even showed that these patients had significantly more complications. [20] Despite the widespread use of percutaneous devices for mechanical hemodynamic support, a number of studies have shown a high mortality rate of $\approx 50\%$, in CS patients over the past 2 decades [11, 12, 18, 21]. The Detroit Cardiogenic Shock Initiative trial proposes a standardized protocol that emphasizes early implantation of Impella („prophylactic“), even before the incorporation of vasopressors/inotropes and before percutaneous coronary intervention. This approach has demonstrated a high success rate, low mortality, and 76% survival in patients in CS following myocardial infarction [22] (Table 2).

The Tandem Heart is a device connecting the left atrium to the arterial system. It cannulates the femoral vein, then passes through the atrial septum to reach oxygenated blood in the left atrium, which is aspirated and pumped into one or both femoral arteries at a rate of 4.0 liters/min. The effect is to lower pulmonary pressures and left ventricular preload, resulting in improved perfusion of peripheral tissues. The Tandem Heart is most commonly used for a short period of time, a few hours to a maximum of 14 days [23]. A randomized tri-



Фиг. 2. Ефектът на механичните асистирани дивайси върху кривата налягане-обем: 1 – Нормална крива налягане-обем при физиологични условия, 2 – ефектът на IABP, 3 – ефектът на Impella. МК – митрална клапа, АК – аортна клапа, IABP – intra-aortic balloon pump, УО – ударен обем, ЛК – лява камера

Fig. 2. The effects of mechanical assist diversions on the pressure-volume curve: 1 – Normal pressure-volume curve under physiological conditions, 2 – IABP effect, 3 – Impella effect. MC – mitral valve, AC – aortic valve, IABP – intra-aortic balloon pump, IOP – stroke volume, LV – left ventricle.

Таблица 2 Данни за ефектите на механичната циркулаторна поддръжка

Table 2. Data for the effects of the mechanical circulatory support

Проучване/Регистър Study/Register	Резултати Results
IABP Shock II (2012) [11] Рандомизирано проучване (n = 600)	IABP срещу МТ Без разлика в смъртността на 30 дни, 6 и 12 месеца
IABP Shock II (2012) [11] Randomized study (n = 600)	IABP versus Medical therapy No difference in mortality at 30 days, 6 and 12 months
Protect II Trial (2012) [19] Рандомизирано клинично проучване, n = 448	IABP срещу Impella Impella показва по-висок CPO Без усложнения до 30-тия ден Impella се свързва с по-малко усложнения на 90-ия ден от проследяването
Protect II Trial (2012)19 Randomized clinical investigation n = 448	IABP versus Impella Impella shows greater CPO Without complications at 30 days. Impella has fewer complications at the 90-th day of the follow-up
IMPRESS in severe shock (2021) [21] Рандомизирано клинично проучване (n = 48)	IABP срещу Impella Без разлика в смъртността 5-годишно проследяване
IMPRESS in severe shock (2021)21 Randomized clinical investigation n = 48	IABP versus Impella No difference in the mortality rate for the 5-years follow-up
Detroit Cardiogenic Shock Initiative (2018-...) [22] Рандомизирано проучване (n = 500)	Ранно имплантиране на МПД Данни за 76% преживяемост при този подход
Detroit Cardiogenic Shock Initiative (2018-)22 Randomized study (n = 500)	Early implantation of MCS Data for 76% survival using this approach

CPO – cardiac power output, IABP – intra-aortic balloon pump, МПД – механична циркулаторна поддръжка

CPO – cardiac power output, IABP – intra-aortic balloon pump, MCS – mechanical circulatory support

тък период от време – няколко часа до максимум 14 дни [23]. Пациенти в КШ, комплициран от миокарден инфаркт, показват подобрене в СРО, при имплантиране на Tandem Heart, според данни от рандомизирано проучване от 2005 г. Пациентите с Tandem Heart са имали и повишение в MAP от 71 до 82 mm Hg, и понижено средно пулмонално налягане от 27 до 17 mm Hg. В повечето проучвания не се споменава за дисфункция на дивайса и тежки усложнения. Няма случаи на хемолиза и дивайс-асоциирани тромбоемболични инциденти [24]. Имплантирането на Tandem Heart има някои съществени ограничения от гледна точка на неговата масова приложимост, поради нуждата от специализирани умения на оператора за трансептална пункция и времето от момента на началото на шоковото състояние до поставянето му, което в случая ще е по-дълго [2].

VA-ECMO е друга алтернатива при пациенти в КШ, като включва източване на кръв от венозната система, оксигенирането ѝ през външен оксигенатор и връщането на вече оксигенираната кръв в артериалната система чрез центробежна помпа. Имплантирането на VA-ECMO може да стане централно, чрез канюлиране на дясното предсърдие и аортата или периферно с канюлация на феморалната артерия или вена. Независимо че VA-ECMO понижава преднатоварването на лявата камера, дивайсът води и до увеличено напрежение в камерната стена поради ретроградния поток на кръв през феморалната артерия. Други потенциални усложнения са висок риск от кървене, промени в кръвосъсирването с до 10% вероятност за инсулт [23]. Предимствата на VA-ECMO пред другите дивайси са високият дебит, който поддържа цялата циркулация, дори и при ресусцитация; способността му да осигурява пълна оксигенация на кръвта и комбинираната поддръжка както на лявата, така и на дясната камера. Показанията за използване на VA-ECMO са различни, като дивайсът може да бъде имплантиран както при ЛК дисфункция след кардиотомия, така и при тежък КШ. Проучванията и данните за VA-ECMO са оскъдни. Скорошен метаанализ, включващ проспективни и ретроспективни кохортни проучвания, показва намаляване на смъртността от КШ при пациенти, лекувани с VA-ECMO. При случаите на сърдечен арест се наблюдава сигнификантно повишаване на 30-дневната преживяемост, което може би се дължи точно на неговите предимства – поддръжка на цялата циркулация в тялото и пълната оксигенация на кръвта. Преживяемостта на пациенти, при които е използван VA-ECMO, е 39%, като Европейските STEMI препоръки му дават IIb клас при пациенти с рефрактерен КШ [25, 26].

al in 2005 showed that patients in the CS complicated by myocardial infarction showed improvement in CPO with Tandem Heart implantation. Tandem Heart patients also had an increase in MAP from 71 to 82 mm Hg, and a decreased mean pulmonary pressure from 27 to 17 mm Hg. Most studies made no mention of device dysfunction and severe complications. There have been no cases of hemolysis or device-associated thromboembolic events [24]. Tandem Heart implantation has some significant limitations in terms of its mass applicability, due to the need for specialized operator skills for transseptal puncture and the time from the time of onset of shock to insertion, which in this case would be longer [2].

VA-ECMO is another alternative for CS patients, and involves draining blood from the venous system, oxygenating it through an external oxygenator, and returning the already oxygenated blood to the arterial system via a centrifugal pump. Implantation of VA-ECMO, can be done centrally by cannulation of the right atrium and aorta or peripherally by cannulation of the femoral artery or vein. Although VA-ECMO lowers left ventricular preload, the device also results in increased ventricular wall stress due to retrograde blood flow through the femoral artery. Other potential complications include a high risk of bleeding, changes in blood coagulation with up to a 10% likelihood of stroke [23]. The advantages of VA-ECMO over other devices are its high flow rate that maintains all circulation, even during resuscitation, its ability to provide complete oxygenation of blood, and its combined support of both left and right ventricles. The indications for the use of VA-ECMO are varied, and the device can be implanted in both LV dysfunctions after cardiectomy and in severe CS. Studies and data on VA-ECMO are scarce. A recent meta-analysis including prospective and retrospective cohort studies showed a reduction in CV mortality in patients treated with VA-ECMO. In cases of cardiac arrest, there was a significant increase in 30-day survival, which may be due, precisely, to its advantages of whole-body circulatory support and complete blood oxygenation. The survival rate of patients in whom VA-ECMO was used was 39%, with European STEMI recommendations giving it a class IIb in patients with refractory CS [25, 26].

УСЛОЖНЕНИЯ И ТЯХНОТО ЛЕЧЕНИЕ

Усложненията, свързани с перкутанните устройства за механична поддръжка на хемодинамиката, могат да бъдат сериозни и животозастрашаващи. Те могат да се разделят на усложнения, свързани със: дивайса, неговата имплантация, органната функция или антикоагулацията. Компликациите, които могат да възникнат, са: инфекции, хемолиза, исхемия или кървене, което е и най-честото усложнение [9]. Независимо от най-често срещаните усложнения, които са характерни за всички видове устройства, има и компликации, специфични за всяко едно от тях. Например случаите на хемолиза са най-чести при Impella, докато въздушен емболизъм и сърдечна тампонада са специфични и най-често срещани при Tandem Heart [9]. Според цитирания ретроспективен анализ, сравняващ Impella с пациентите от IABP-SHOCK II регистъра, кървене и периферни съдови усложнения са наблюдавани по-често при Impella [20]. Ретроспективно проучване от 2014 г. при 47 пациенти с имплантиран Impella дивайс показва усложнения при 14 от пациентите, като най-честото е неправилно функциониращ дивайс поради прегъване и едва при 1 от пациентите е наблюдавано кървене от горен гастроинтестинален тракт, което е преустановено чрез ендоскопска коагулация. Независимо от наличните усложнения те не водят до летален изход при нито един от пациентите [27]. VA-ЕЦМО води до ретроградно връщане на кръв в аортата, вследствие от което се повишават ЛК следнатоварване и теледиастолното налягане. Този ефект може да индуцира развитието на белодробен оток и миокардна исхемия. Комбинацията от VA-ЕЦМО и IABP (който да отбремента ЛК) води до по-добри резултати и по-ниска смъртност.

АНТИТРОМБОТИЧНА ТЕРАПИЯ

Тъй като кървенето е главно усложнение при използването на дивайси за механична поддръжка на хемодинамиката, прецизирането на антикоагулантната терапия е ключов момент в лечението. Балансът между усложнения с кървене и усложнения с тромбози е изключително предизвикателство, което е тясно свързано със смъртността. До 80% от пациентите на VA-ЕЦМО имат дивайс-асоциирано кървене, което налага кръвопреливане и 16% развиват интракраниална хеморагия. Антикоагулационна терапия с нефракциониран хепарин е класическият подход, поради късия полуживот на нефракционирания хепарин, бързото начало и край на ефекта му, ниската цена и широкото му разпространение [9, 28]. Мониторингът на терапията с нефракциониран хепарин също е трудна задача, като предпочи-

COMPLICATIONS AND THEIR MANAGEMENT

Complications associated with percutaneous mechanical hemodynamic support devices can be serious and life-threatening. They can be divided into complications related to the device, its implantation, organ function or anticoagulation. The complications that can occur are infections, hemolysis, ischemia or bleeding, which is the most common complication [9]. Despite the most common complications that are characteristic of all types of devices, there are also complications that are specific to each of them. For example, cases of hemolysis are most common with the Impella, while air embolism and cardiac tamponade are specific to and most common with the Tandem Heart [9]. According to the cited retrospective analysis comparing the Impella to patients from the IABP-SHOCK II registry, bleeding and peripheral vascular complications were seen more frequently with the Impella [20]. A 2014 retrospective study of 47 patients with an Impella device implanted showed complications in 14 of the patients, with the most common complication being a malfunctioning device due to kinking, and only 1 patient had upper gastrointestinal bleeding, which was resolved by endoscopic coagulation. Regardless of the complications present, they did not lead to lethal outcomes in any of the patients [27]. VA-ECMO results in retrograde return of blood to the aorta, leading to an increase in LV afterload and end-diastolic pressure. This effect can induce the development of pulmonary edema and myocardial ischemia. The combination of VA-ECMO and IABP (which ablates LV) leads to better outcomes and lower mortality.

ANTITHROMBOTIC THERAPY

Since bleeding is a major complication of the use of devices for mechanical support of hemodynamics, refinement of anticoagulant therapy is a key point in treatment. The balance between bleeding complications and thrombosis complications is extremely challenging, which is closely related to mortality. Up to 80% of VA-ECMO patients have device-associated bleeding that requires blood transfusion and 16% develop intracranial hemorrhage. Anticoagulation therapy with unfractionated heparin is the classic approach because of its short half-life, rapid onset and end of effect, low cost, and widespread use [9, 28]. Monitoring therapy with unfractionated heparin is also a difficult task, with the preferred methods being the activated partial

тан метод е изследването на активираното парциално тромбoplastиново време (аПТТ), което е широко използван метод или Ха-анализ, което представлява златен стандарт за мониторинг на терапия, но не е широко разпространен. Нискомолекулярният хепарин и кумариновите антикоагуланти не трябва да се прилагат в тези случаи заради техният дълъг полуживот и ренална екскреция [9, 29]. В контекста на хепарин-индуцирана тромбоцитопения може да се пристъпи към друга стратегия с използването на бивалирудин, фондапаринукс или аргатробан. Голяма част от пациентите с дивайси за механична поддръжка на хемодинамиката ще имат нужда и от двойна антиагрегантна терапия, поради проведена перкутанна коронарна интервенция с имплантация на стент. При тези пациенти ниска доза Аспирин и клопидогрел трябва да се прибавят към терапията с хепарин (тройна антитромботична терапия) [9, 30]. Липсват рандомизирани проучвания относно дозовия режим на лечение с хепарин. Препоръките за антикоагулацията при Impella доказват, че използването на терапевтични дози при всички пациенти, при които не е констатирано кървене, са достатъчни, за да бъдат протектирани. Независимо от наличната информация за момента най-препоръчван е индивидуализираният подход.

ОСВОБОЖДАВАНЕ ОТ МЕХАНИЧНАТА ПОДДРЪЖКА НА ХЕМОДИНАМИКАТА

Индикациите за освобождаване на пациента от механичната поддръжка трябва да бъдат оценявани на всеки 24 до 48 часа след инициацията на поддръжката. Няколко клинични показателя могат да бъдат предиктори за успешното възстановяване на пациента след премахването на механичната поддръжка. Такива предиктори са: възрастта на пациента, първичната етиология и липсата или наличието на пулмонална хипертония [9]. Ехокардиографските показатели, като фракция на изтласкване, краен диастолен диаметър на ЛК, налягане в пулмоналната артерия, стрейн на лявата камера и тъканен доплер, са широко използвани предиктори за успешното експлантиране на асистиращите дивайси. При пациенти, които са в стабилно състояние, без данни за белодробен оток или хипоперфузия, на ниска концентрация вазопресори/инотропи, ехокардиографски данни за подобрена ЛК функция (фракция на изтласкване на ЛК > 20-25%, пикова систолна скорост на движение на латералната част на митралния анулус > 6 cm/s) по време на намалена поддръжка, без спад в средното АН е предиктор за успешно освобождаване от MCS [31]. В проучването си Termuhlen et al. изследват предиктори за успешното експлантиране на асистиращи дивайси при пациенти след КШ. Спо-

thromboplastin time (aPTT) assay, which is a widely used method, or Ха-analysis, which represents the gold standard for monitoring therapy but is not widely used. Low-molecular-weight heparin and coumarin anticoagulants should not be used in these cases, because of their long half-lives and renal excretion [9, 29]. In the context of heparin-induced thrombocytopenia, another strategy using bivalirudin, fondaparinux, or argatroban may be pursued. A large proportion of patients with devices for mechanical hemodynamic support will also need dual antiplatelet therapy due to percutaneous coronary intervention with stent implantation. In these patients, low-dose aspirin and clopidogrel should be added to heparin therapy (triple antithrombotic therapy) [9, 30]. There are no randomized trials on heparin dose regimens. Recommendations regarding anticoagulation in Impella, demonstrate that the use of therapeutic doses in all patients in whom bleeding is not detected is sufficient to be prosthetic. Regardless of the available information, an individualized approach is most recommended for the time being.

WEANING FROM MECHANICAL CIRCULATORY SUPPORT

Indications for patient discharge from mechanical support should be assessed every 24 to 48 hours after the initiation of the support. Several clinical indicators may be predictors of successful patient recovery after removal of the mechanical support. Such predictors are the patient's age, primary etiology, and the absence or presence of pulmonary hypertension [9]. Echocardiographic parameters such as ejection fraction, LV end-diastolic diameter, pulmonary artery pressure, left ventricular strain, and tissue Doppler are widely used predictors of successful explantation of assisted devices. In patients who are stable, without evidence of pulmonary edema or hypoperfusion, on low vasopressor/inotrope concentrations, echocardiographic evidence of improved LV function (LV ejection fraction > 20-25%, peak systolic lateral mitral annulus velocity > 6 cm/s) during reduced maintenance without a drop in mean BP is a predictor of successful discharge from MCS [31]. In their study, Termuhlen et al, investigated predictors of successful explantation of assisted devices in patients after CS. According to them, daily monitoring of on-pump

ред тях всекидневно проследяване на помпената функция на сърцето on-pump и off-pump е сигурен предиктор за успешното премахване на механичната поддръжка на хемодинамиката. Други много сигурни предиктори са: увеличението в миксираната венозна сатурация, сърдечният индекс, средното артериално налягане и фракцията на изтласкване, както и понижението на налягането в предсърдията. При 70% от пациентите в проучването премахването на механичната поддръжка на хемодинамиката е успешно, като при голяма част от тях се наблюдава дълготрайна преживяемост [32]. Наличните публикации относно експлантирането на механични дивайси за поддръжка са лимитирани, като алгоритми и препоръки се базират на експертни консенсуси. Главните принципи са: пациентът да е стабилен със средно артериално налягане $> 60-65$ mm Hg на ниска доза вазопресорна и/или инотропна поддръжка без наличието на белодробен застой. Няма наличен общоприет подход, който да подскаже, кога е правилният момент за експлантация на механичните дивайси за поддръжка на хемодинамиката [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Независимо от големия напредък в кардиологията КШ остава с неблагоприятна прогноза. Лечението му трябва да започне с венозна инфузия на кристалоидни разтвори, инотропи/вазопресори и спешна реваascularизация при лица с миокарден инфаркт. Механичната циркулаторна поддръжка има своето място при рефрактерен КШ. Дълго време IABP е използван при всички случаи на КШ, докато не излизат данни от различни проучвания, фаворизиращи хемодинамичните ефекти на други перкутанни устройства за механична поддръжка на хемодинамиката [23]. Много въпроси относно механичната циркулаторна поддръжка все още остават без отговор. Ключово в процеса е правилната селекция на пациенти и времето на имплантация на дивайса. В множество проучвания, както и в IABP-SHOCK II регистъра е установено, че едва около 50% от пациентите в КШ, биха оживели без имплантирането на дивайс. Същевременно имплантирането на такъв дивайс в останалите 50% не само може да няма никакъв положителен ефект, но може да доведе и до усложнения, които евентуално да резултират в летален изход [7, 11]. Правилната селекция на пациенти зависи от баланса между ефикасност, опит на екипа и усложненията, свързани с различните дивайси. Изборът на дивайс може да се повлияе също и от видовете, които са налични или са реимбурсирани в съответната страна [7]. Независимо от липсата на големи рандомизирани проучвания използването на механична циркулаторна

and off-pump cardiac function is a reliable predictor for the successful removal of mechanical support devices. Other very safe predictors are an increase in mixed venous saturation, cardiac index, mean arterial pressure and ejection fraction, and a decrease in atrial pressure. In 70% of patients in the study, removal of mechanical support for hemodynamics was successful, with long-term survival observed in a large proportion of patients [32]. The available publications on explantation of mechanical support devices are limited, with algorithms and recommendations based on expert consensus. The main principles are - the patient should be stable with a mean arterial pressure $> 60-65$ mm Hg on low dose vasopressor and/or inotropic support without the presence of pulmonary congestion. There is no generally accepted approach available to suggest when the right time is for explantation of mechanical devices for hemodynamic support [9].

CONCLUSION

Despite significant advances in cardiology, the prognosis for CS remains bleak. Treatment of CS should begin with intravenous infusion of crystalloid solutions, inotropes/vasopressors, and urgent revascularization in people with myocardial infarction. Mechanical circulatory support has its place in refractory CS. For a long time, IABP was used in all cases of CS until data from various studies favoring the hemodynamic effects of other percutaneous mechanical circulatory support devices came out [23]. Many questions regarding mechanical circulatory support remain unanswered. The key to the process is proper patient selection and timing of device implantation. It has been shown in multiple studies, as well as in the IABP-SHOCK II registry, that only about 50% of CS patients would have survived without device implantation. At the same time, implantation of such a device in the remaining 50% may not only have no positive effect, but may also lead to complications that eventually result in lethality [7, 11]. Proper patient selection depends on a balance between efficacy, team experience, and complications associated with different devices. The choice of the device may also be influenced by the types that are available or reimbursed in the country concerned [7]. Despite the lack of large randomized trials, the use of mechanical

поддръжка се повишава и последните препоръки на Европейското дружество по кардиология насърчават тяхното използване при селектирани пациенти, в зависимост от тяхната възраст, коморбидитет и неврологична функция (Клас IIa, C препоръка). Затова има спешна нужда от адекватно рандомизирано проучване или мултинационален регистър, за да може ясно да се дефинират пациентите, които ще имат полза от перкутанни механични дивайси и как те да бъдат мониторирани и лекувани във всеки момент, особено при наличието на КШ [7, 9].

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография / References

- Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, et al. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology [published correction appears in Eur J Heart Fail. 2021 Feb;23(2):345]. Eur J Heart Fail. 2020;22(8):1315-1341. doi:10.1002/ehj.1922
- Vahdatpour C, Collins D, Goldberg S. Cardiogenic Shock. J Am Heart Assoc. 2019;8(8):e011991. doi:10.1161/JAHA.119.011991
- Thiele H, Ohman EM, Desch S, et al. Management of cardiogenic shock. Eur Heart J. 2015;36(20):1223-1230. doi:10.1093/eurheartj/ehv051
- Brener MI, Rosenblum HR, Burkhoff D. Pathophysiology and Advanced Hemodynamic Assessment of Cardiogenic Shock. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2020;16(1):7-15. doi:10.14797/mdcj-16-1-7
- Shah AH, Puri R, Kalra A. Management of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: A review. Clin Cardiol. 2019;42(4):484-493. doi:10.1002/clc.23168
- Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. N Engl J Med. 1999;341(9):625-634. doi:10.1056/NEJM199908263410901
- Thiele H, Ohman EM, de Waha-Thiele S, et al. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an update 2019. Eur Heart J. 2019;40(32):2671-2683. doi:10.1093/eurheartj/ehz363
- Windecker S, Kolh P, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J. 2014;35(37):2541-2619. doi:10.1093/eurheartj/ehu278
- Chieffo A, Dudek D, Hassager C, et al. Joint EAPCI/ACVC expert consensus document on percutaneous ventricular assist devices. EuroIntervention. 2021;17(4):e274-e286. Published 2021 Jul 20. doi:10.4244/EIJY21M05_01
- Mandawat A, Rao SV. Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiogenic Shock. Circ Cardiovasc Interv. 2017;10(5):e004337. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004337
- Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. Lancet. 2013;382(9905):1638-1645. doi:10.1016/S0140-6736(13)61783-3

circulatory support is increasing and recent recommendations of the European Society of Cardiology encourage their use in selected patients, depending on their age, comorbidities and neurological function (Class IIa, C recommendation). Therefore, there is an urgent need for an adequate randomized trial or a multinational registry to clearly define the patients who will benefit from percutaneous mechanical devices and how they should be monitored and treated at any time, especially in the presence of CS [7, 9].

No conflict of interest was declared

- Lauten A, Engström AE, Jung C, et al. Percutaneous left-ventricular support with the Impella-2.5-assist device in acute cardiogenic shock: results of the Impella-EUROSHOCK-registry. Circ Heart Fail. 2013;6(1):23-30. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.967224
- Sjauw KD, Konorza T, Erbel R, et al. Supported high-risk percutaneous coronary intervention with the Impella 2.5 device the Europella registry. J Am Coll Cardiol. 2009;54:2430-2434.
- Henriques JP, Rummelink M, Baan J, et al. Safety and feasibility of elective high-risk percutaneous coronary intervention procedures with left ventricular support of the Impella Recover LP 2.5. Am J Cardiol. 2006;97:990-992.
- Dixon SR, Henriques JP, Mauri L, et al. A prospective feasibility trial investigating the use of the Impella 2.5 system in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention (The PROTECT I Trial): initial U.S. experience. JACC Cardiovasc Interv. 2009;2:91-96.
- Sjauw KD, Rummelink M, Baan J, et al. Left ventricular unloading in acute ST-segment elevation myocardial infarction patients is safe and feasible and provides acute and sustained left ventricular recovery. J Am Coll Cardiol. 2008;51:1044-1046.
- Helgestad OKL, Josiassen J, Hassager C, et al. Contemporary trends in use of mechanical circulatory support in patients with acute MI and cardiogenic shock. Open Heart. 2020;7(1):e001214. Published 2020 Mar 4. doi:10.1136/openhrt-2019-001214
- Fincke R, Hochman JS, Lowe AM, et al. Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. J Am Coll Cardiol. 2004;44(2):340-348. doi:10.1016/j.jacc.2004.03.060
- O'Neill WW, Kleiman NS, Moses J, et al. A prospective, randomized clinical trial of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention: the PROTECT II study. Circulation. 2012;126(14):1717-1727. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.098194
- Schrage B, Ibrahim K, Loehn T, et al. Impella Support for Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. Circulation. 2019;139(10):1249-1258. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036614
- Karami M, Eriksen E, Ouweneel DM, et al. Long-term 5-year outcome of the randomized IMPRESS in severe shock trial: percutaneous mechanical circulatory support vs. intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock after acute myocardial infarction [published online ahead of print, 2021 Jul 29]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2021;zuab060. doi:10.1093/ehjacc/zuab060
- Basir MB, Schreiber T, Dixon S, et al. Feasibility of early mechanical circulatory support in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: The Detroit cardiogenic shock initia-

tive. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018;91(3):454-461. doi:10.1002/ccd.27427

23. Khan MH, Corbett BJ, Hollenberg SM. Mechanical circulatory support in acute cardiogenic shock. *F1000Prime Rep.* 2014;6:91. Published 2014 Oct 1. doi:10.12703/P6-91

24. Thiele H, Sick P, Boudriot E, et al. Randomized comparison of intra-aortic balloon support with a percutaneous left ventricular assist device in patients with revascularized acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J.* 2005;26(13):1276-1283. doi:10.1093/eurheartj/ehi161

25. Paden ML, Conrad SA, Rycus PT, et al. ELSO Registry. Extracorporeal Life Support Organization Registry Report 2012. *ASAIO J.* 2013;59(3):202-210. doi:10.1097/MAT.0b013e3182904a52

26. Steg PG, James SK, et al. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012;33(20):2569-2619. doi:10.1093/eurheartj/ehs215

27. Lemaire A, Anderson MB, Lee LY, et al. The Impella device for acute mechanical circulatory support in patients in cardiogenic

shock. *Ann Thorac Surg.* 2014;97(1):133-138. doi:10.1016/j.athoracsur.2013.07.053

28. Sniecinski RM, Bennett-Guerrero E, Shore-Lesserson L. Anticoagulation Management and Heparin Resistance During Cardiopulmonary Bypass: A Survey of Society of Cardiovascular Anesthesiologists Members. *Anesth Analg.* 2019;129(2):e41-e44. doi:10.1213/ANE.0000000000003981

29. Arachchilage DRJ, Kamani F, Deplano S, et al. Should we abandon the APTT for monitoring unfractionated heparin?. *Thromb Res.* 2017;157:157-161. doi:10.1016/j.thromres.2017.07.006

30. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;53(1):34-78. doi:10.1093/ejcts/ezx334

31. Dandel M, Hetzer R. Myocardial recovery during mechanical circulatory support: weaning and explantation criteria. *Heart Lung Vessel.* 2015;7(4):280-288.

32. Termuhlen DF, Swartz MT, Ruzevich SA, Reedy JE, Pennington DG. Hemodynamic predictors for weaning patients from ventricular assist devices (VADs). *J Biomater Appl.* 1990;4(4):374-390. doi:10.1177/088532829000400403.