



# Administration of methylene blue in septic shock: pros and cons



Julian Arias-Ortiz<sup>1</sup> and Jean-Louis Vincent<sup>2\*</sup>

**Использование метиленового синего при септическом шоке: за и против**

**Перевод Ю.И. Запорожец**



# **Использование метиленового синего при септическом шоке: за и против**

Julian Arias-Ortiz, Jean-Lois Vinsent

## **Краткое содержание**

Септический шок обычно требует назначения вазопрессоров. Препараты адренергического действия остаются препаратами выбора — в первую очередь норадреналин. Однако их применение для борьбы с угрожающей жизни гипотензией сопряжено с потенциальными побочными эффектами, поэтому можно также рассмотреть неадренергические вазопрессоры. Использование препаратов, действующих по другим механизмам, тоже может дать преимущество. Оксид азота (NO) — основной фактор, вызывающий вазодилатацию, которая приводит к гипотензии при септическом шоке, поэтому было протестировано несколько препаратов для противодействия его эффектам. Применение неселективных ингибиторов синтазы оксида азота оказалось сомнительно эффективным. Также предлагалось использовать метиленовый синий — ингибитор растворимой гуанилатциклазы, важного фермента, участвующего в сигнальном пути оксида азота в гладкомышечных клетках сосудов. Тем не менее, спустя более чем 25 лет после первой клинической оценки применения метиленового синего при септическом шоке, безопасность и польза его использования до сих пор не установлены в полной мере. Его не следует применять в рутинной клинической практике, пока не появятся дополнительные доказательства его эффективности.

Ключевые слова: метиленовый синий, вазопрессоры, септический шок, норадреналин, оксид азота.

## **Предыстория**

Сепсис — распространённое состояние, ежегодно поражающее миллионы людей по всему миру [1]. Септический шок — наиболее тяжёлая форма сепсиса; с ним связана летальность в диапазоне от 35 до 50 % [2, 3]. При септическом шоке обычно требуется назначение вазопрессоров, и такое лечение следует начинать без промедления, чтобы не допустить тяжёлой гипотензии.



В современной клинической практике в качестве вазопрессоров первой линии используют адренергические препараты: они быстро повышают сосудистый тонус и артериальное давление (за счёт воздействия на  $\alpha$ -1-адренорецепторы). Кроме того, у них короткий период полувыведения — это облегчает титрование дозы. Однако катехоламины могут вызывать нежелательные побочные эффекты. Адренергические средства способны провоцировать ишемию миокарда и снижать регионарный кровоток. У них есть и метаболические эффекты: в частности, они могут вызывать гипергликемию и усиливать клеточный метаболизм — это может участвовать в развитии гиперлактатемии [4], а также оказывать иммуномодулирующее действие [5]. Норадrenalин считается препаратом выбора в качестве вазопрессора благодаря сбалансированному фармакодинамическому профилю: он сильно стимулирует  $\alpha$ -1-адренорецепторы и при этом оказывает умеренное воздействие на  $\beta$ -1-адренорецепторы — это помогает поддерживать сердечный выброс. Тем не менее, чрезмерная вазоконстрикция может увеличивать постнагрузку, тем самым ухудшая функцию правого и левого желудочков, нарушать распределение регионарного кровотока и изменять микроциркуляцию [6].

### **Ингибиторы оксида азота**

С учётом нежелательных последствий применения адренергических препаратов и возможных преимуществ других молекул появились такие термины, как «декатехоламинизация», «сбережение катехоламинов» и «мультимодальная стратегия применения вазопрессоров» [6–8]. Они отражают место неадренергических вазопрессоров в лечении септического шока. К основным неадренергическим средствам, предложенным в этом контексте, относят ингибиторы оксида азота (NO), вазопрессин и его аналоги, высокие дозы внутривенного гидроксокобаламина, а также ангиотензин II. Из-за комплексной роли оксида азота при сепсисе (подробнее — далее) также предлагалось применение доноров оксида азота: было показано, что они улучшают микроциркуляцию, снижают агрегацию тромбоцитов и образование микротромбов, уменьшают проницаемость эндотелия и улучшают тканевую перфузию при септическом шоке [9]. Однако в данном



обзоре мы сосредоточимся на преимуществах и недостатках ингибиторов оксида азота — в частности, метиленового синего.

При септическом шоке наблюдается значительная активация индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), в основном в ответ на эндотоксины и провоспалительные цитокины [10]. Оксид азота — главный фактор, вызывающий вазодилатацию, которая приводит к гипотензии и снижению реакции на вазоконстрикторы [11, 12]. Оксид азота регулирует активность лейкоцитов и токсичен для большинства бактерий. Индуцибельная синтаза оксида азота — основной источник продукции оксида азота при сепсисе: она вырабатывается преимущественно в цитоплазме клеток при воспалительном стрессе, и ее уровень намного превышает синтез оксида азота за счёт конститутивных изоформ фермента [13]. На клеточном уровне оксид азота также ведёт себя как свободный радикал: он взаимодействует с другими свободными радикалами, образуя вторичные метаболиты, такие как пероксинитрит ( $\text{ONOO}^-$ ). Благодаря подобным реакциям он может подавлять продукты окисления липидов и действовать как антиоксидант [14]; такое «поглощение» свободных радикалов снижает повреждение тканей. На митохондриальном уровне оксид азота участвует в важных процессах, включая модуляцию цепи переноса электронов в митохондриях [15].

Было протестировано несколько средств в качестве ингибиторов синтазы оксида азота: гипотеза состояла в том, что блокирование или модуляция чрезмерной активности индуцибельной синтазы оксида азота будет полезной в этих условиях. Ее ингибиторы могут устранять негативные патофизиологические эффекты избыточной продукции оксида азота на сосудистый тонус и снижать гипореактивность к вазопрессорным препаратам при сепсисе [16, 17]. В клинических исследованиях для этой цели в основном использовали неселективные ингибиторы синтазы оксида азота — такие как метиларгинин (L-NMMA) и нитроаргинин (L-NNA). Было показано, что эти препараты повышают системное сосудистое сопротивление и среднее артериальное давление. Однако важно помнить, что блокирование пути оксида азота при септическом шоке — это не только влияние на макрососудистую гемодинамику, функцию миокарда и снижение реакции на адренергические препараты. Роль оксида азота при сепсисе критически важна



для нормальных микрососудистых и иммунных реакций на инфекцию, поэтому глобальное подавление его синтеза при септическом шоке может оказаться вредным [18]. Вероятно, именно из-за множественных функций оксида азота ожидаемое улучшение некоторых показателей макроциркуляции (например, рост среднего артериального давления, общего периферического сосудистого сопротивления) при применении неселективных ингибиторов оксида азота не приводит напрямую к дополнительным клиническим преимуществам и может быть опасным. Действительно, в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Lopez et al. применение метиларгинина у пациентов с септическим шоком повысило 28-дневную летальность с 49 до 59 % [19].

Метиленовый синий обладает несколько иным профилем: он ингибирует фермент растворимую гуанилатциклазу (sGC), активация которого важна в сигнальном пути оксида азота. Растворимая гуанилатциклаза катализирует выработку цГМФ в ответ на оксид азота, а цГМФ вызывает вазорелаксацию и подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [20]. Таким образом, блокирование растворимой гуанилатциклазы с помощью метиленового синего может противодействовать гемодинамическим эффектам оксида азота. По сравнению с неселективными ингибиторами синтазы оксида азота, метиленовый синий, вероятно, способен блокировать некоторые вредные эффекты оксида азота, потенциально сохраняя его полезные действия [21]. Поэтому его применение предлагалось при септическом шоке, а также при других формах вазоплегического шока — в основном, в кардиохирургии, при анафилактическом шоке или синдроме реперфузии после трансплантации печени [22].

Метиленовый синий — недорогой и широко доступный препарат, который чаще всего используют для лечения тяжёлой метгемоглобинемии при отравлениях. При внутривенном введении метиленовый синий начинает действовать через 30–60 минут; конечный период полувыведения из плазмы составляет 5–6 часов [23, 24]. Препарат метаболизируется в печени и преимущественно выводится почками, поэтому у пациентов с нарушением функции этих органов выше риск токсичности и лекарственных взаимодействий из-за ингибирования цитохрома P450 [23]. В целом



метиленовый синий хорошо переносится, а токсичность связана с дозой. Часто описывают сине-зелёное окрашивание мочи, кожи и других выделений — оно может мешать точности показаний пульсоксиметра. При более высоких дозах (до 4 мг/кг) описаны более тяжёлые побочные эффекты, такие как мезентериальная вазоконстрикция и парадоксальная метгемоглобинемия [24]. Ингибирование моноаминоксидазы А под действием метиленового синего может спровоцировать серотониновый синдром. Применение препарата противопоказано при беременности и у пациентов с известной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

На сегодняшний день большинство исследований применения метиленового синего при септическом шоке являются обзорными, с небольшими и крайне неоднородными размерами выборки и низким методологическим качеством — это ограничивает выводы о наилучшей клинической практике в этом контексте. Более 25 лет назад Preiser et al. описали гемодинамические эффекты препарата у 14 пациентов с септическим шоком [25]. Авторы наблюдали рост среднего артериального давления, связанный с увеличением работы левого желудочка с  $42,5 \pm 17,9$  г/м до  $48,9 \pm 14,5$  г/м, что указывало на сохранение функции миокарда. Другие исследователи сообщали, что инфузия метиленового синего повышала среднее артериальное давление, предотвращала снижение ударного объёма и индекса работы левого желудочка и ассоциировалась с некоторым уменьшением потребности в стандартных вазопрессорных препаратах [26, 27]. Однако энтузиазм в отношении всех ингибиторов оксида азота при септическом шоке быстро угас после публикации результатов исследования метиларгинина в 2004 году [19]. Тем не менее с учётом проблем, связанных с адренергическими вазопрессорами (о которых говорилось ранее), интерес к потенциальной роли метиленового синего у этих пациентов вновь растёт.

В недавнем ретроспективном когортном исследовании [28] оценивали эффекты разных стратегий дозирования метиленового синего (болюс, болюс + инфузия, только инфузия) у 209 пациентов с разными видами шока (септический, кардиогенный, вазоплегический), которые получали норадреналин в дозах  $> 0,1$  мкг/кг/мин и имели концентрацию



лактата > 2 ммоль/л. Выживаемость была выше в группе, получавшей стратегию «болюс + инфузия».

В недавно проведенном рандомизированном, контролируемом и двойном слепом исследовании [29] Ibarra-Estrada et al. оценивали, может ли раннее дополнительное введение препарата сократить время до отмены вазопрессоров у 92 пациентов с септическим шоком. Пациентов случайным образом распределяли в течение первых 24 часов после начала введения норадреналина для получения внутривенной инфузии либо физиологического раствора, либо метиленового синего один раз в день, всего 3 дозы. У пациентов, получавших метиленовый синий, время до отмены вазопрессоров было короче (69 ч [межквартильный размах 59–83] против 94 ч [74–141];  $p < 0,001$ ), было больше дней без вазопрессоров на 28-е сутки ( $p = 0,008$ ), короче срок пребывания в отделении интенсивной терапии на 1,5 дня ( $p = 0,039$ ) и в стационаре — на 2,7 дня ( $p = 0,027$ ), чем в контрольной группе. Однако исследование имело ряд ограничений: в частности, зелёное окрашивание мочи делает невозможным соблюдение слепоты в исследовании. Также было бы полезно получить больше данных о функции сердца и о потенциальной пользе для пациента от сокращения времени воздействия высоких доз норадреналина.

Также опубликованы несколько систематических обзоров и метаанализов исследований метиленового синего при шоке, но все они основаны на очень ограниченных данных. В систематическом обзоре литературы, опубликованном в 2010 году и включавшем 11 исследований (8 обзорных), в которых метиленовый синий применяли для лечения септического шока, авторы пришли к выводу, что препарат ассоциирован с краткосрочным улучшением гемодинамических параметров, но с незначительной пользой или без неё для клинических исходов [30]. Они подчеркнули, что во всех исследованиях метиленовый синий вводили поздно в ходе заболевания, а диапазоны доз (1–4 мг/кг) и стратегии введения (болюс, инфузия, болюс + инфузия и др.) существенно различались между исследованиями.

В метаанализе 15 исследований у пациентов с вазодилатационным шоком, опубликованном в 2022 году, применение метиленового синего ассоциировалось со снижением летальности, но важно отметить, что в этом



исследовании объединили обзорные и рандомизированные контролируемые исследования, а пациенты имели разные причины вазоплегии (хирургическое вмешательство, септический шок и др.) [31]. Два недавних метаанализа включили исследование Ibarra-Estrada et al. [24]. В метаанализе 11 рандомизированных контролируемых исследований у периоперационных или тяжелобольных пациентов Pruna et al. [32] предположили, что применение метиленового синего может быть связано с улучшением гемодинамики, сокращением сроков пребывания в ОИТ и стационаре, а также со снижением летальности (относительный риск 0,60 [95 % ДИ 0,43–0,84];  $p = 0,003$ ). В то же время в метаанализе 6 рандомизированных контролируемых исследований, оценивавших применение метиленового синего у пациентов с дистрибутивным шоком, Huang et al. сообщили о сокращении продолжительности искусственной вентиляции лёгких и срока пребывания в стационаре у пациентов, получавших метиленовый синий, но не выявили влияния на летальность [33]. Авторы этих метаанализов подчеркнули ограничения, связанные с небольшими размерами выборок и неоднородностью включённых исследований.

## **Заключение**

Потенциальная польза от применения препаратов, действующих на пути оксида азота при септическом шоке, остаётся неясной. Хотя большинство данных получено из небольших исследований и носит в значительной мере описательный характер, применение неселективных ингибиторов оксида азота (например, метиларгинина и нитроаргинина) при септическом шоке не показано как средство, обеспечивающее сколько-нибудь существенную пользу пациентам, а использование ингибитора индуцибельной синтазы оксида азота привело к росту летальности.

Метиленовый синий определённо повышает сосудистый тонус и среднее артериальное давление и, по-видимому, сохраняет сократимость миокарда, однако без признаков увеличения доступности кислорода на клеточном уровне. Помимо последовательного снижения потребности в вазопрессорах при применении метиленового синего, никаких значимых клинически релевантных преимуществ не продемонстрировано. Снижение доз



адренергических препаратов может быть полезным за счёт уменьшения их нежелательных побочных эффектов, однако это остаётся гипотетическим, поскольку суррогатные критерии исхода — такие как время выхода из шока и профиль побочных эффектов — не были включены в большинство исследований.

Для выяснения оптимального времени, дозировки и стратегии введения метиленового синего у пациентов с септическим шоком и окончательного определения того, действительно ли применение препарата имеет благоприятные или вредные клинически значимые эффекты (табл. 1), следует рассмотреть возможность проведения крупного многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования — возможно, по протоколу недавнего исследования Ibarra-Estrada et al. [22], в котором применение метиленового синего оказалось безопасным и эффективным.

Несмотря на ряд положительных результатов, полученных в недавних исследованиях, существенные ограничения доступных данных — малые размеры выборок и неоднородность — обуславливают необходимость дальнейшей оценки безопасности и получения убедительных доказательств клинической выгоды, прежде чем рутинное применение метиленового синего при септическом шоке сможет быть рекомендовано.

**Таблица 1. Применение метиленового синего при септическом шоке: преимущества и недостатки**

| Преимущества (PROS)                                                                             | Недостатки (CONS)                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Другой механизм действия по сравнению с адренергическими препаратами (блокирует активность sGC) | Нейтральный эффект или рост летальности в клинических исследованиях неселективных ингибиторов NO при септическом шоке |
| Эффективно повышает сосудистый тонус и артериальное давление                                    | Этого же эффекта можно достичь с помощью других препаратов                                                            |
| Позволяет снизить дозы другого вазопрессора (норадреналина)                                     | Нет доказательств того, что это действительно даёт клиническую пользу                                                 |
| Простота применения — можно вводить в виде непрерывной инфузии                                  | Нет чёткого понимания оптимальной дозировки и сроков                                                                  |



|                                 |                                                                                                          |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                 | введения относительно начала терапии норадреналином                                                      |
| Сохраняет сократимость миокарда | Нет чёткого понимания оптимальной дозировки и сроков введения относительно начала терапии норадреналином |
| Низкая стоимость                | Катехоламины тоже достаточно недорогие                                                                   |
| Широкая доступность             | Нет чётко установленного профиля безопасности                                                            |

### Источники

1. Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, Cassini A, Rudd KE, Schlattmann P, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2020;46:1552–62.
2. Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019- results from a systematic review and meta analysis. *Crit Care.* 2020;24:239
3. Vincent JL, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell KK. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2019;23:196.
4. Arias J, Levy B, De Backer D. Fifty years of management of vasodilatory shock. *Int Anesthesiol Clin.* 2019;57:31–47.
5. Stolk RF, Kox M, Pickkers P. Noradrenaline drives immunosuppression in sepsis: clinical consequences. *Intensive Care Med.* 2020;46:1246–8.
6. Arias-Ortiz J, De Backer D. Vasopressors in sepsis. In: Wiersinga W, Seymour C, editors. *Handbook of Sepsis*. Cham: Springer; 2018. p. 127–38.
7. Asfar P, Chawla L, Lerolle N, Radermacher P. Angiotensin-II: more than just another vasoconstrictor to treat septic shock-induced hypotension? *Crit*



Care Med. 2014;42:1961–3.

8. Martin C, Medam S, Antonini F, Alingrin J, Haddam M, Hammad E, et al. Norepinephrine: not too much, too long. *Shock*. 2015;44:305–9.

9. Harbrecht BG. Therapeutic use of nitric oxide scavengers in shock and sepsis. *Curr Pharm Des*. 2006;12:3543–9.

10. Spink J, Cohen J, Evans TJ. The cytokine responsive vascular smooth muscle cell enhancer of inducible nitric oxide synthase. Activation by nuclear factor-kappa B. *J Biol Chem*. 1995;270:29541–7.

11. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med*. 2001;345:588–95.

12. Levy B, Collin S, Sennoun N, Ducrocq N, Kimmoun A, Asfar P, et al. Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: from bench to bedside. *Intensive Care Med*. 2010;36:2019–29.

13. Lambden S. Bench to bedside review: therapeutic modulation of nitric oxide in sepsis-an update. *Intensive Care Med Exp*. 2019;7:64.

14. Radi R. Oxygen radicals, nitric oxide, and peroxynitrite: Redox pathways in molecular medicine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115:5839–48.

15. Prajapat SK, Maharana KC, Singh S. Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of endothelial dysfunction. *Mol Cell Biochem*. 2023. <https://doi.org/10.1007/s11010-023-04835-8>.

16. Schneider F, Lutun P, Hasselmann M, Stoclet JC, Tempe JD. Methylene blue increases systemic vascular resistance in human septic shock. Preliminary observations *Intensive Care Med*. 1992;18:309–11.

17. Gachot B, Bedos JP, Veber B, Wolff M, Regnier B. Short-term effects of methylene blue on hemodynamics and gas exchange in humans with septic shock. *Intensive Care Med*. 1995;21:1027–31.

18. Loughran PA, Lei Z, Xu L, Deng M, Billiar TR. Nitric oxide in sepsis and hemorrhagic shock: beneficial or detrimental? In: Ignarro LJ, Freeman



BA, editors. Nitric Oxide. 3rd ed. Cambridge: Academic Press; 2017. p. 289–300.

19. Lopez A, Lorente JA, Steingrub J, Bakker J, McLuckie A, Willatts S, et al. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32:21–30.
20. Jang DH, Nelson LS, Hoffman RS. Methylene blue for distributive shock: a potential new use of an old antidote. *J Med Toxicol*. 2013;9:242–9.
21. Singh J, Lee Y, Kellum JA. A new perspective on NO pathway in sepsis and ADMA lowering as a potential therapeutic approach. *Crit Care*. 2022;26:246
22. Hosseinian L, Weiner M, Levin MA, Fischer GW. Methylene blue: Magic bullet for vasoplegia? *Anesth Analg*. 2016;122:194–201.
23. Puntillo F, Giglio M, Pasqualucci A, Brienza N, Paladini A, Varrassi G. Vasopressor-sparing action of methylene blue in severe sepsis and shock: a narrative review. *Adv Ther*. 2020;37:3692–706.
24. Albertson TE, Chenoweth JA, Lewis JC, Pugashetti JV, Sandrock CE, Morrissey BM. The pharmacotherapeutic options in patients with catecholamine-resistant vasodilatory shock. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2022;15:959–76.
25. Preiser JC, Lejeune P, Roman A, Carlier E, De Backer D, Leeman M, et al. Methylene blue administration in septic shock: a clinical trial. *Crit Care Med*. 1995;23:259–64.
26. Kirov MY, Evgenov OV, Evgenov NV, Egorina EM, Sovershaev MA, Sveinbjornsson B, et al. Infusion of methylene blue in human septic shock: a pilot, randomized, controlled study. *Crit Care Med*. 2001;29:1860–7.
27. Memis D, Karamanlioglu B, Yuksel M, Gemlik I, Pamukcu Z. The influence of methylene blue infusion on cytokine levels during severe sepsis. *Anaesth Intensive Care*. 2002;30:755–62.



28. Sari-Yavuz S, Heck-Swain KL, Keller M, Magunia H, Feng YS, Haeberle HA, et al. Methylene blue dosing strategies in critically ill adults with shock-A retrospective cohort study. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1014276.
29. Ibarra-Estrada M, Kattan E, Aguilera-Gonzalez P, Sandoval-Plascencia L, Rico-Jauregui U, Gomez-Partida CA, et al. Early adjunctive methylene blue in patients with septic shock: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2023;27:110.
30. Paciullo CA, McMahon Horner D, Hatton KW, Flynn JD. Methylene blue for the treatment of septic shock. *Pharmacotherapy*. 2010;30:702–15.
31. Zhao CC, Zhai YJ, Hu ZJ, Huo Y, Li ZQ, Zhu GJ. Efficacy and safety of methylene blue in patients with vasodilatory shock: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9: 950596.
32. Pruna A, Bonaccorso A, Belletti A, Turi S, Di Prima AL, D’Amico F, et al. Methylene blue reduces mortality in critically ill and perioperative Patients: a meta-analysis of randomized trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2024;38:268–74.
33. Huang X, Yan W, Chen Z, Qian Y. Effect of methylene blue on outcomes in patients with distributive shock: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2024;14: e080065