

A postresuscitációs ellátás neuroprotekciónak lehetőségei 2019-ben

Kovács Enikő dr.¹ ■ Gál János dr.¹ ■ Merkely Béla dr.² ■ Zima Endre dr.²

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

A postresuscitációs terápia egyik legfontosabb eleme a neuroprotekciónak, mivel a sikeres újraélesztésen átesett betegek fő mortalitási tényezője a postresuscitációs agyi károsodás. A tudomány mai állása szerint a jelenleg elérhető neuroprotekciónak módszerei célja, hogy megelőzzék a primer agykárosodás kiterjedését és a szekunder agykárosodás kialakulását. Közleményünkben részletezzük a ma rendelkezésre álló neuroprotekciónak lehetőségeit, külön kitérve az egyes farmakológiai ágensek és ezen belül a szedáció szerepére, az agyi perfúzió fenntartásának lehetőségeire, a megfelelő hemodinamikai paraméterek monitorozására és kiválasztására, valamint a célhőmérséklet-orientált kezelésre. A postresuscitációs betegek ellátása során fontos, hogy kerüljük a hypoxiát és hyperoxiát, normocapniára és normoglycaemiára törekedjünk, valamint a görcstevékenységet azonnal uraljuk. Egyelőre nincs még egyértelmű bizonyíték arra vonatkozóan, hogy melyik gyógyszer alkalmazása segíthet a postresuscitációs neuroprotekciónak. A tiamin ez irányú vizsgálata során biztató eredmények születtek. Az agyi perfúzió javítása céljából fontos lehet a magasabb szintű hemodinamikai monitorozás és az általa vezérelt terápia, de ennek bizonyítása szintén további tanulmányok elvégzését igényli. A postresuscitációs neuroprotekciónak fő elemét a célhőmérséklet-orientált kezelés képezi, kivitelezésének részletei azonban szintén számos kérdést vetnek fel.

Orv Hetil. 2019; 160(46): 1832–1839.

Kulcsszavak: újraélesztés, neuroprotekciónak, agyi károsodás

Possibilities of post-resuscitation neuroprotection in 2019

Post-resuscitation brain injury forms the leading cause of death of patients after successful cardiopulmonary resuscitation that explains why post-resuscitation neuroprotection is the most important part of post-resuscitation therapy. The goals of the neuroprotection tools available today are preventing the evolution of primary and formation of secondary brain injury. We are going to summarize the neuroprotective possibilities that we can reach today. We will discuss the role of pharmacologic strategies including sedation, the modalities of upholding brain perfusion, the monitoring of proper hemodynamic variables and the practice of targeted temperature management. It is very important to avoid hypo- and hyperoxia, to keep normocapnia, normoglycemia and to control seizures during the management of post-cardiac arrest patients. There is still a lack of evidence to prove which pharmacologic agent may be effective in postresuscitation neuroprotection, however, there are some promising results regarding thiamine. Hemodynamic management guided by higher level hemodynamic monitoring may be beneficial in enhancing brain perfusion but more clinical studies are needed to investigate its usefulness. Targeted temperature management constitutes the main element of post-resuscitation neuroprotection, however, the details of its implementation raise several questions.

Keywords: cardiopulmonary resuscitation, neuroprotection, brain injury

Kovács E, Gál J, Merkely B, Zima E. [Possibilities of post-resuscitation neuroprotection in 2019]. Orv Hetil. 2019; 160(46): 1832–1839.

(Beérkezett: 2019. július 21.; elfogadva: 2019. szeptember 4.)

Rövidítések

CI = (cardiac index) szívindex; CPC = (cerebral performance category) az agyi teljesítmény kategóriája; EEG = elektroencefalográfia; PiCCO™ = (Pulse index Contour Cardiac Output)

pulzusindexkontúr-perctérfogat; SVRI = (systemic vascular resistance index) szisztémás vasculáris ellenállási index; TTM = (targeted temperature management) célhőmérséklet-orientált kezelés

A hirtelen szívhalál ma az egyik vezető halálok Európában [1]. Prognózisa még mindig rossz, annak ellenére, hogy egyre nagyobb hangsúlyt helyezünk a túlélési lánc elemeinek erősítésére és a keringésmegállás ellátásának javítására. A kórházon kívüli keringésmegállást szenvedett betegek csupán 7–10%-a, a kórházon belüli újraélesztésen átesett betegek kb. 25%-a hagyja el élve a kórházat [1].

A túlélési lánc elemei határozzák meg, hogy mely lépéseket kell megtennünk annak érdekében, hogy újraélesztési kísérletünk sikeres legyen [2]. A túlélési lánc negyedik láncszeme a hatékony postresuscitációs terápia, mely a keringés visszatérte utáni lépéseket foglalja magában. A postresuscitációs ellátás fontosságát jelzi, hogy a Magyar Resuscitációs Társaság és az Európai Resuscitációs Tanács (European Resuscitation Council) által 2015-ben kiadott irányelvekben külön fejezet foglalkozik a keringés visszatérte után jelentkező szindróma kezelési lépéseivel [3, 4].

A postresuscitációs terápia során az egyik legnagyobb kihívást és mortalitási tényezőt továbbra is a postresuscitációs agyi károsodás jelenti, melynek előfordulási gyakorisága kórházon kívüli keringésmegállást követően 68%, míg kórházon belüli újraélesztés után 25% [5]. Ezek az adatok azt vetítik elő, hogy a terápia során az egyik legfontosabb dolgunk az újraélesztés alatt kialakult primer agyi károsodás mérséklése (amennyiben mód van erre), illetve a szekunder agykárosodás megelőzése.

Összefoglalónk fő célja, hogy a ma rendelkezésre álló, klinikumban használatos vagy épp még vizsgált neuroprotektív eljárásokról átfogó képet nyújtson, és segítse a klinikusokat abban, hogy ezeknek az eljárásoknak a miértjét és mikéntjét minél inkább megértsék. Az 1. táblázat összefoglalja a közleményben részletezett neuroprotektív lehetőségeket és terápiás javaslatokat.

Postresuscitációs szindróma

A keringés visszatérte után komplex szindróma lép fel, mely az alábbi összetevőkből áll:

- postresuscitációs agyi károsodás,
- postresuscitációs szívizom-károsodás,
- ischaemiás-reperfúziós szindróma,
- a keringésmegállást kiváltó patológias elváltozás.

A sikeresen újraélesztett betegek körében a fő halál-okot az anoxiás/ischaemiás agyi károsodás képezi mint primer károsodás [5]. Számos megjelenési formája ismert: az enyhe neurológiai elváltozásoktól (myoclonusok, különböző fokú kognitív zavarok, lokális vagy generalizált görcsrohamok) a kómáig és az agyhalálig [6]. Az agyi károsodás patomechanizmusában számos folyamat vesz részt: a hypoxia talaján kialakuló kalciumhomeosztázis-zavar, szabad gyökök képződése, proteázkaszádok és az apoptózis folyamatának beindulása [7, 8]. Ezek a folyamatok általában a keringés visszatérte utáni órákban és napokban aktiválódnak. Elhúzódó keringésmegállás esetén agyi hipoperfúzió alakul ki akkor is, ha a

1. táblázat | A jelenleg ismert neuroprotektív lehetőségek az Európai Resuscitációs Tanács által megadott ajánlásokkal

Neuroprotektív lehetőség a postresuscitációs ellátásban	Ajánlott célparaméterek
A hypoxia és a hyperoxia kerülése	Az artériás hemoglobin-oxigén-szaturáció céltartománya: 94–98%
A hypocapnia és a hypercapnia kerülése	EtCO ₂ -monitorozás és a normocapnia tartása
Vércukorkontroll	Célcukorérték: <10 mmol/l
Szedáció	Nincs egyértelmű ajánlás
A görcstevékenység kontrollja	Nincs egyértelmű ajánlás
Neuroprotektív farmakon	Nincs egyértelmű ajánlás és bizonyíték
Az agyi perfúzió javítása	Olyan artériás középnyomás tartása, mely mellett a diuresis megtartott, és a szérumlaktát-szint csökken. További tanulmányok szükségesek egyéb hemodinamikai paraméterek vizsgálatára
Célhőmérséklet-orientált kezelés	32–36 °C tartása 12–24 óráig

EtCO₂ = kilégzésvégi szén-dioxid

mellkaskompressziókkal sikerül megfelelő perfúziós nyomást fenntartani (ezt nevezzük ún. „low-flow” állapotnak), mely mikroinfarktusz kialakulásához vezet. A keringés visszatérése után közvetlenül pár percnyi agyi hyperaemia lép fel, mely az emelkedett perfúziós nyomás és a sérült autoreguláció következménye, és hasonlít a traumás agykárosodás során kialakuló patofiziológias folyamatokhoz [9]. Valószínűleg ez az oka annak is, hogy a keringés visszatérése után közvetlenül magasan, 100 Hgmm fölött tartott artériás középnyomás nem javította a betegek kimenetelét az alacsonyabb vérnyomáshoz képest, ha azonban az első két órában tartottak fenn magasabb artériás középnyomást, akkor javult a betegek neurológiai kimenetele az alacsonyabb vérnyomású csoporttal összehasonlítva [10]. Fontos még kiemelni azt is, hogy a keringés visszatérése után alkalmazott hyperoxia szintén agyi károsodáshoz vezet. Ennek oka a mitokondriumok sérülése és az oxigén-szabadgyökök fokozott képződése [11].

A másodlagos agyi károsodás megelőzése a postresuscitációs terápia egyik legfontosabb eleme. Szekunder agykárosodást a keringés visszatérése utáni órákban és napokban számos tényező kiválthat, melyek közül kiemelendő az agyi autoreguláció zavara, az agyi ödéma, a hypo/hyperoxia, a hypo/hypercapnia, az alacsony vérnyomás, a tartósan alacsony vagy magas vércukorérték, a láz, illetve a bármilyen okú hyperthermia. Ugyancsak fokozhatja a károsodás mértékét a nem megfelelő szakszerűséggel végzett postresuscitációs terápia, amennyiben a fentiek kivédésében funkcióját/célját nem teljesíti.

A postresuscitációs betegek neurológiai kimenetelét az ún. CPC (cerebral performance category, vagyis az

2. táblázat | A postresuscitációs agyi funkció jellemzésére használatos skála

CPC1 Jó agyi teljesítmény	Éber, normális életvitelre képes.
CPC2 Enyhe agyifunkció-csökkenés	Éber, kielégítő agyi funkció. A beteg képes részidős munkát vállalni megfelelően védett környezetben, illetve alkalmas a független életvitelre.
CPC3 Súlyos agyi károsodás	Éber, de másoktól függ, önálló életvitelre nem képes. Kognitív funkciói limitáltak.
CPC4 Kóma/vegetatív állapot	Eszméletlen, nem észleli környezetét.
CPC5 Agyhalál	Igazolt agyhalál.

CPC = az agyi teljesítmény kategóriája

agyai teljesítmény kategóriája) klinikai skálával jelzik a legtöbb tanulmányban. Ez alapján a beteg 1-től 5-ig kategorizálható, ahogy azt a 2. táblázat részletezi. A CPC 1, 2 kategóriájú betegek jó neurológiai kimenetelűek, míg a CPC 3, 4, 5 rossz neurológiai prognózist jelent.

A postresuscitációs szívizom-károsodás általában percekkel a keringés visszatérése után detektálható. Jellemzője, hogy reverzibilis, és jól reagál az adekvát terápiára.

A szisztémás ischaemiás-reperfúziós szindróma szepszisszerű állapot, melynek jellemzője a keringés visszatérése utáni első órákban és napokban jelentkező keringési elégtelenség, amely adekvát terápia nélkül a szervek (többek között az agy) hipoperfúzióját és sokszervi elégtelenség kialakulását okozhatja [12].

A keringésmegállás kialakulásáért felelős primer patológiai elváltozás felismerése és kezelése elengedhetetlen ahhoz, hogy a betegek ellátása sikeres legyen.

A normoxia és normocapnia szerepe a postresuscitációs neuroprotekción

Az elmúlt évek vizsgálati eredményei rámutattak arra, hogy a megfelelő artériás oxigén- és szén-dioxid-nyomás fontos szereppel bír a neurológiai kimenetel javításában.

Ahogy korábban már említettük, a hypoxia rontotta a neurológiai kimenetelt állatkísérletek során, emellett a hypo- és hypercapnia fennállása rosszabb neurológiai statust idézett elő a betegek kórházi elbocsátásakor [13].

Az oxigén túladagolása azonban szintén káros, a hyperoxia ugyanis az oxigén-szabadgyökök képzésének kedvez, ami sejtkárosodást és apoptózist von maga után [14].

Kilgannon és mtsai 6326, intenzív osztályos beteg adatait összegezték, akiket három csoportra osztottak: hypoxiás, normoxiás és hyperoxiás csoport [15]. Vizsgálatuk során azt találták, hogy a hyperoxiás csoport kórházi mortalitása sokkal rosszabb volt a normoxiás és a hypoxiás csoporthoz képest. A kórházi túlélők vizsgálatakor pedig arra is fény derült, hogy a hyperoxiás csoportban sokkal több a rossz neuralis funkciójú beteg a kórházból való elbocsátáskor. Egy másodlagos analízis azt mutatta, hogy az artériás oxigénnyomás 25 Hgmm-nyi emelkedése a fiziológiás érték felett a mortalitás relatív rizikóját 6%-kal, míg 100 Hgmm-nyi emelkedés 24%-kal növelte [16].

Az Európai Resuscitációs Tanács ajánlása szerint a postresuscitációs ellátásban 94–98%-os oxigénszaturáció elérése a cél, és törekedni kell a hyperoxia elkerülésére [4].

Egy 16 542 beteget vizsgáló obszervációs tanulmány az artériás szén-dioxid-nyomás és a kimenetel közti összefüggést vizsgálta postresuscitációs betegeknél [17]. A betegek ötödénél 24 órán belül észleltek legalább egyszer hypercapniát. A hypocapnia rontotta a mortalitást a normocapniához viszonyítva, hypercapnia esetén azonban nem észlelték ezt a hatást.

Mindkét irányú változás fokozhatja a szekunder agyi károsodás mértékét, ezért az Európai Resuscitációs Tanács ajánlása alapján a kilégzésvégi szén-dioxid- és a parciális artériás szén-dioxid-nyomás szoros monitorozása, valamint a normocapnia tartása szükséges a postresuscitációs ellátás során [4].

A vércukor kontrollja mint neuroprotekción lehetőség

A vércukor kontrollja mint neuroprotekción lehetőség

Újraélesztést követően gyakori jelenség, hogy az agyi glükóztranszport lecsökken, és a neuronok nem jutnak elegendő tápanyaghoz – hiszen az agysejtek elsődleges energiaforrása a glükóz [18]. Ha az agyi perfúzió is csökken, akkor az enyhe hyperglykaemia inkább hasznos lehet, megnövelve a cukor koncentrációs gradiensét.

Számos tanulmány eredménye arra utal, hogy a tartós hyperglykaemia rontja az újraélesztésen átesett betegek neurológiai kimenetelét és mortalitását [19]. Fontos hozzáfűzni azonban, hogy cukorbetegségben szenvedő betegek esetén nem sikerült ilyen összefüggést kimutatni, kivéve, ha extrém hyperglykaemia állt fenn [20].

Kiemelendő továbbá, hogy kritikus állapotú betegek esetén a hypoglykaemiás epizódok kedvezőtlenebbek, mint az enyhe hyperglykaemia, ezért a vércukorszint gyors, hirtelen csökkentése mindenképp kerülendő [21]. Az extrém hypoglykaemia (<2,0 mmol/l) szignifikáns mortalitásemelkedést okozott intenzív osztályon kezelt, kritikus állapotú betegeknél.

Az Európai Resuscitációs Tanács ajánlása szerint célszerű 10 mmol/l alatti vércukorszintet tartani ebben a betegcsoportban a hypoglykaemiás epizódok szigorú kezelésével [4].

Szedáció és a görcstevékenység kezelése

A sedáció fontos elemét képezi az akut agykárosodáson átesett betegek, így a sikeresen újraélesztett betegek terápiajának is. A sedáció védelmet nyújt egyrészt az elsőd-

leges agyi károsodás további kiterjedése, másrészt a szekunder agykárosodás kialakulása ellen [22]. Arra azonban még nincs bizonyíték, hogy a postresuscitációs terápiában milyen szedatívum adagolása a leghatékonyabb, mennyi ideig szükséges a betegek szedációjának alkalmazása, illetve a szedáció maga befolyásolja-e ezen betegek kimenetelét.

A leggyakrabban szedációra alkalmazott szerek az opioidok és a hipnotikumok. Célszerű lenne a rövid felezési idejű ágensek használata, mint például propofol, remifentanil vagy alfentanil [23].

A szedáció mindemellett fontos elemét képezi a hőmérsékletkontrollnak, csökkenti ugyanis az alacsonyabb hőmérséklet következtében kialakuló remegés mértékét (mely metabolikus krízist jelent a szervezet számára), a sejtek oxigénfelhasználását, az agyi tevékenység mértékét és a betegek agitáltságát [22]. A remegés mértékének csökkentésére számos centrumban izomrelaxáns is alkalmaznak, ennek több mint egynapos használata azonban számos szövődményhez vezethet: elfedheti a görcstevékenységet, jelentős mérvű izomgyengeséget okozhat, és ezáltal megnyújthatja a betegek gépi lélegeztetésének és intenzív osztályos tartózkodásának hosszát. Kiemelendő, hogy amennyiben mégis szükséges az alkalmazása, azt mindenképp EEG-alapú monitorozással kell kiegészíteni, hogy felismerjük az esetleges görcstevékenységet.

Az újraélesztésen átesett betegek jelentős részénél tapasztalható valamilyen mértékű görcstevékenység, mely az agyi metabolikus rátát nagymértékben megemelheti, ezért hatékony kontrollja elengedhetetlen. Klinikai manifesztációja széles skálán mozog: az enyhe myoclonusoktól kezdve a generalizált tónusos-klónusos görcsrohamig. Akut posthypoxiás myoclonus az esetek 18–25%-ában jelentkezik az ellátás első 24 órájában, pontos patofiziológiáját és prognosztikai hatását azonban még ma sem ismerjük [24]. Arra sincs elég adatunk, hogy a görcstevékenység ellátására melyik görcsgátló használata a leghatékonyabb a postresuscitációs terápiában, így nincs egyértelmű irányelv arra vonatkozóan, hogy melyik antiepileptikum használata javasolt ebben a betegcsoportban [25].

Neuroprotekción segítő gyógyszerek

Egyelőre nincs egyértelmű bizonyíték arra vonatkozóan, hogy létezik-e olyan gyógyszer, amely valóban segíti a postresuscitációs neuroprotekción, ám ígéretesnek mutató eredmények már napvilágot láttak egyes farmakológiai ágenseket illetően. Az eddig végzett legtöbb ilyen vizsgálat állatkísérletes, és csak pár klinikai adat áll rendelkezésünkre.

A xenon az egyik leggyakrabban tanulmányozott szer, mely a postresuscitációs neuroprotekción beválhat. Preklinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy megelőzheti és mérsékelheti az ischaemiás-reperfúziós agyi károsodást [26]. Egy randomizált klinikai vizsgálat 110, kórhá-

zon kívüli újraélesztésen átesett beteget bevonva vizsgálta a xenon hatását. A betegek egy része terápiás hypothermiában és xenonkezelésben is részesült, míg a kontrollcsoportnál csak terápiás hypothermiát alkalmaztak. Sem a neurológiai kimenetel, sem a hat hónapos túlélés nem különbözött a két csoportban, azonban sokkal kevesebb fehérállományi károsodás mutatkozott az agyi MR-kontroll során a xenonnal kezelt betegek esetében [27]. Ezek függvényében további klinikai vizsgálatok szükségesek a xenon hatékonyságának bizonyítására. A terápia hátránya, hogy jelentős többletköltséget jelent, és a xenon tárolása speciális felszerelést igényel.

Az eritropoetin neuroprotekción hatását is vizsgálták több tanulmányban. Egy szintén kórházon kívüli újraélesztésen átesett beteget bevonó vizsgálat azonban nem mutatta ki a korán alkalmazott, nagy dóziszú eritropoetin előnyét, sőt a kezelt csoportban megnőtt a trombotikus szövődmények száma [28].

A rozuvasztatin patkányokon végzett kísérletekben javította a sikeresen újraélesztett állatok túlélését, szívizomfunkcióját és neurológiai felépülését [29]. Hatékonyságának bizonyítására azonban még további vizsgálatok szükségesek.

Az egyik legígéretesebbnek mutató farmakológiai ágens a B-vitaminok csoportjába tartozó tiamin, mely nélkülözhetetlen a neuronok megfelelő működéséhez. Újraélesztett egereken végzett kísérletek során azt találták, hogy a tíznapos túlélés és neurológiai kimenetel jelentősen jobb volt a tiaminnal kezelt csoportban. Az egerek agyából végzett szövettani vizsgálat azt mutatta, hogy a tiaminnal kezelt egerekben csökkent az agyi károsodás mértéke. A vizsgálat klinikai része során sikeresen újraélesztett betegek piruvát-dehidrogenáz-aktivitását hasonlították össze egészséges önkéntesekével, és azt találták, hogy újraélesztés alatt a piruvát-dehidrogenáz-aktivitás jelentősen csökken. A tiamin a piruvát-dehidrogenáz szabályozó kofaktorként működik a citrátciklusban. További vizsgálatok szükségesek annak tisztázására, hogy a tiamin milyen dózisban lehet a leghatékonyabb, és pontosan milyen klinikai hatásokat eredményez a sikeresen újraélesztett betegekben [30].

Az inhalációs anesztetikumok közül a xenon mellett az izoflurán és a szevoflurán merült fel mint a postresuscitációs neuroprotekción lehetséges szereit. Állatkísérletek igazolták a myocardiumra kifejtett protektív hatásukat, de a neuroprotekción betöltött szerepük nem ennyire egyértelmű [31]. További preklinikai vizsgálatok szükségesek, hogy bizonyítsák esetleges pozitív hatásukat ebben a betegcsoportban.

Az agyi perfúzió védelme

Az adekvát agyi perfúzió fenntartása elengedhetetlen a további szekunder agykárosodás megelőzésében. Az autoreguláció sérülése miatt az agyi perfúzió nagyban függ a hemodinamikai paraméterektől és az artériás közepnyomástól. A postresuscitációs szindróma részeként va-

sodilatatio, myocardialis diszfunkció és ezek következményeként jelentős hemodinamikai instabilitás alakulhat ki. A célhőmérséklet-orientált kezelés során alkalmazott alacsonyabb hőmérséklet ezt a hemodinamikai instabilitást tovább fokozhatja, mivel a vasoconstrictio erősödéséhez vezet ugyan, de ezzel együtt a perctérfogat csökkenését is okozza. Mindehhez hozzájárul, hogy hypothermia hatására a beteg diuresise fokozódik, ami a hypovolaemia kialakulásának kedvez. Ezek alapján az a következtetés vonható le, hogy a sikeresen reanimált betegek hemodinamikai paramétereinek minél előbbi rendezése és folyamatos monitorozása alapvető része a neuroprotektív stratégiáknak.

Egy klinikai tanulmány azt vizsgálta, hogy közvetlenül a keringés visszatérése után milyen gyakoriságú és milyen mértékű hipotenzió volt észlelhető, és ennek volt-e hatása a kimenetelre [32]. A vizsgált betegek 47%-nál észleltek hipotenziós epizódot azok intenzív osztályos felvételekor, és ezen betegek 2/3-a nem élte túl a kórházi tartózkodást. Ezzel szemben abban a csoportban, amelyben nem észleltek hipotenziós epizódot az intenzív osztályos felvételnél, a betegek 63%-a élve hagyta el a kórházat.

Egyelőre azonban nem sikerült egyértelműen meghatározni azt a vérnyomáscélértéket, amelyet a postresuscitációs ellátásban tartani szükséges. Egy újabb vizsgálat ugyanis épp az ellenkezőjét találta, vagyis a magasabb vérnyomású csoportban rosszabb volt a betegek túlélése az alacsonyabb vérnyomású csoporthoz képest [33].

Egyértelmű adatok hiányában az Európai Resuscitációs Tanács azt javasolja, hogy olyan vérnyomáscélértéket célozzunk meg a postresuscitációs terápiában, mely mellett megtartott a betegek diuresise, és szérumlaktátszintjük csökken, illetve normalizálódik [4]. Ezek a paraméterek a szeryperfúzió javulásának jelei.

Tekintettel arra, hogy önmagában a vérnyomás monitorozása nem ad egyértelmű és teljes képet a betegek keringésének valódi állapotáról, felmerül a kérdés, hogy egy magasabb szintű hemodinamikai monitorozás és az ezáltal vezérelt terápia összetettebb képet ad-e a makrocirkulációról és ezáltal a szervek, többek közt az agy perfúziójáról, valamint ennek alkalmazása befolyásolja-e a betegek kimenetelét.

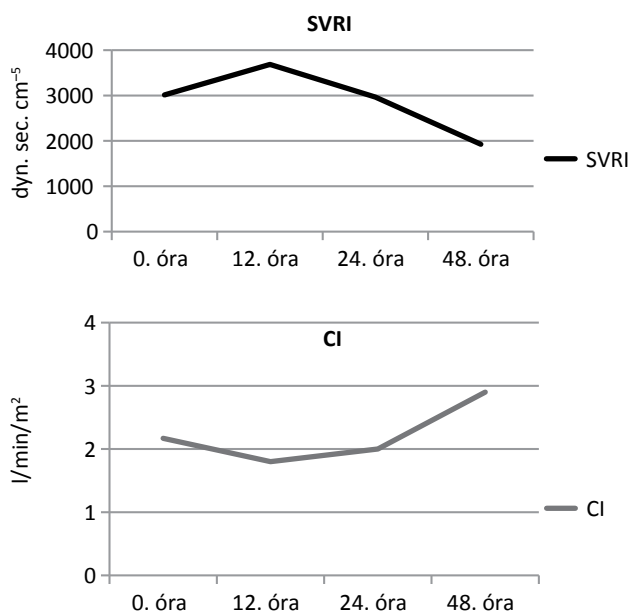
Az egyik legkézenfekvőbb eszköz a szívultrahang, mely nem invazív vizsgálat, és alkalmazásával könnyen megállapítható a szív pumpafunkciója, a volumenstatus indirekt jelei, valamint a perctérfogat. Hátránya, hogy folyamatos monitorozásra nem alkalmas, és használata megfelelő képzettséget igényel. Az oesophagus-Doppler-monitor alkalmazása egyszerűbb, egyelőre azonban nem igazán terjedt el a magyar gyakorlatban.

Az arteria (a.) pulmonalis katéter az egyik legpontosabb mérési módszer, melynek segítségével a perctérfogat és az egyéb hemodinamikai paraméterek, valamint a szöveti perfúzió meghatározható. Hátránya azonban, hogy ez az egyik leginvazívabb monitorizálószer. Az Európai Intenzív Terápiás Társaság 2015-ben megjelent,

hemodinamikai monitorozásról szóló ajánlása nem javasolja az a. pulmonalis katéter rutinalkalmazását sokk esetén, ha nem áll fenn jobbszívfél-elégtelenség [34].

A postresuscitációs ellátásban korábban már validálták a thermodilútiós technikán és a pulzuskontúr-analízisen alapuló PiCCO™ (Pulse index Contour Cardiac Output) monitort [35]. Igazolták, hogy az újraélesztés után alkalmazott enyhe terápiás hypothermia ellenére (32–34 °C) az eszköz pontosan mér, és használható ebben a betegcsoportban. A PiCCO™ volumetriás monitor előnye, hogy kevésbé invazív, mint az a. pulmonalis katéter, könnyebben használható, és kisebb a behelyezéséből származó szövödmények száma, de emellett szintén számos információt ad a betegek hemodinamikájáról: meghatározható a perctérfogat, a szív pumpafunkciója, a szisztémás vascularis rezisztencia és ezáltal az erek vasodilatációjának mértéke, valamint a beteg folyadékkal való töltöttségi állapota.

Saját klinikai vizsgálatunkban mi is tanulmányoztuk a PiCCO™ monitor és az azáltal vezérelt terápia hatékonyságát a postresuscitációs terápiában. Előzetes eredményeink azt mutatták, hogy a PiCCO™ monitor használatának van létjogosultsága a postresuscitációs ellátásban [36]. A PiCCO™-val mért hemodinamikai paraméterek (szívindex, szisztémás vascularis rezisztencia) (1. ábra) az ellátás első 48 órájában hasonló válto-



1. ábra

A szisztémás vascularis ellenállási index és a szívindex változása a célhőmérséklet-orientált kezelés során (betegszám: n = 28). A betegek a 0. és 48. óra alatt normothermiásak, míg a 12. és 24. óra mérései alatt hypothermiásak voltak. Az ábrán jól látható, hogy a szisztémás vascularis ellenállás szignifikánsan változott a hőmérséklet módosulásával: magasabb volt hypothermia alatt a normothermia során mért értékekhez képest (Friedman-teszt: p<0,001). A szívindex szintén szignifikáns változást mutatott a különböző hőmérsékleten történt mérések során: alacsonyabb hőmérsékleten alacsonyabb szívindexet mértünk (Friedman-teszt: p<0,001)

CI = szívindex; SVRI = szisztémás vascularis ellenállási index

zást mutattak, mint amelyet már korábban is mértek a pulmonalis katéterrel sikeres újraélesztés után [37]. Anynyit fontosnak tartunk megjegyezni, hogy a PiCCO™ alkalmazása során nem kapunk adatot a pulmonalis rezisztenciáról, szemben az a pulmonalis katéterrel történt mérésekkel. Emellett azt találtuk, hogy a PiCCO™ által monitorizált betegcsoportban kevesebbszer használtuk három catecholamin kombinációját, ami alapján azt a következtetést vontuk le, hogy a catecholaminok adekvát adagolásában segít a magasabb szintű hemodinamikai monitorozás alkalmazása. További vizsgálatokat és az elemszám növelését tervezzük annak érdekében, hogy bizonyítsuk a PiCCO™ valós létjogosultságát, és esetlegesen megtaláljuk azokat a hemodinamikai paramétereket, melyek segítségével a szervek perfúziója minél inkább nyomon követhető.

Célműködés-orientált kezelés

A terápiás hypothermia, mint a postresuscitációs neuroprotekciónak egyik legfontosabb eleme, a 2000-es évek elején került be az újraélesztési ajánlásokba. Ennek alapját két tanulmány képezte, melyek során sikeresen újraélesztett, eszméletlen betegeket vizsgáltak. A kezelés során azt tapasztalták, hogy a 32–34 °C-ra lehűtött betegek neurológiai kimenetele és a betegek túlélése jobb volt a standard, normothermiás terápiához képest [38, 39].

Az elmúlt tíz évben az enyhe terápiás hypothermia jelentette az egyetlen olyan postresuscitációs terápiás lépést, melyre valódi bizonyíték a rendelkezésünkre áll. Az ajánlások azt javasolták, hogy minden eszméletlen, kórházon kívül sikeresen újraélesztett betegnél, akinél sokkoldandó ritmus állt fenn kezdeti ritmuszavarként, 32–34 °C-os hypothermiás kezelés alkalmazása szükséges. Amennyiben kórházon belüli keringésmegállás történt, vagy a kezdeti ritmus nem volt sokkoldandó, szintén megfontolandónak tartották a terápiás hypothermiát [40]. Sok kérdés maradt azonban továbbra is nyitott. Fontos szempont ezek közül, hogy mikor kezdjük a hypothermiás kezelést, milyen hosszan alkalmazzuk, valójában hány °C-os hőmérsékletet célozzunk. Annak a meghatározása is szükséges, hogy egyáltalán minden betegcsoportot azonos körülmények között kezeljünk-e. Ezen kérdések megválaszolása azért fontos, mert egyrészt a terápia hatékonysága fokozható lenne, másrészt kiemelendő, hogy a hypothermia számos mellékhatással is rendelkezik.

Ami a célműködés-orientált kezelést illeti, abban vagyunk biztosak, hogy a láz az ellátás első pár napjában biztosan káros. A fent említett két tanulmányban a rosszabb kimenetelű, standard terápiával kezelt kontrollcsoport betegeinek egy része lázas volt.

Egy újabb áttörést a terápiás hypothermiás kezelésben a 2013-ban jelent meg, ún. TTM- (targeted temperature management – célműködés-orientált kezelés) tanulmány jelentette [41], mely alapján az Európai Resuscitációs Tanács a 2015-ös ajánlásában a célműködés-orientált

32–36 °C-ra módosította, és a terápiás hypothermia helyett a „célműködés-orientált kezelés” kifejezés használatát javasolta [4]. Fontos kiemelni, hogy ez a célműködés-orientált kezelés továbbra sem azt jelenti, hogy a betegeket normothermiával kezeljük, és a hőmérsékletkontroll lazábbá vált, hanem elegendő lehet a betegek 36 °C-ra való hűtése.

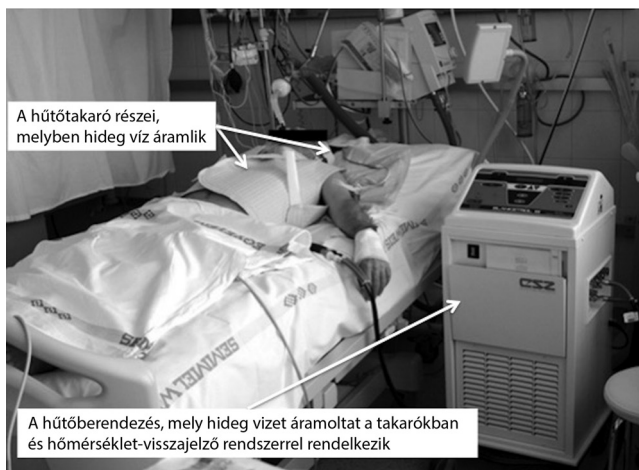
A TTM-tanulmány randomizált, kontrollált, multicentrikus vizsgálat, melynek alapja, hogy 950, kórházon kívül újraélesztett beteget osztottak két csoportra az alapján, hogy hány °C-os hőmérséklet-kezelést alkalmaztak náluk: a betegek egy részét 33 °C-os, másik részét pedig 36 °C-os terápiának vetették alá. A vizsgálat eredménye azt mutatta, hogy az alacsonyabb hőmérséklet nem eredményezett jobb kimenetelt, mind a magasabb. A tanulmányt számos kritika érte, és egyértelmű következtetést továbbra sem sikerült levonni a célműködés-orientált kezelést illetően. A vizsgálat eredményeivel és kritikáival lapszámunk egy külön közleményben foglalkozik, így azokat ott részletezzük.

Az Amerikai Neurológiai Akadémia (American Academy of Neurology) 2017-ben megjelent ajánlása kicsit pontosabb irányelveket fogalmaz meg a postresuscitációs hőmérséklet-terápiát illetően [42]. Azoknál a sikeresen reanimált, eszméletlen betegknél, akiknél kezdetben sokkoldandó ritmust észleltek, továbbra is 32–34 °C-os hőmérséklet-terápiát javasol 24 óráig. A kezdeti ritmustól függetlenül megfontolható a 36 °C-os terápia alkalmazása is 24 órán keresztül. Ezután 8 óra alatti felmelegedés javasolt 37 °C-ra, ezt követően pedig a betegek hőmérséklete 72 óráig maximum 37,5 °C-on tartható. Azt is kimondja, hogy amennyiben a kezdeti ritmus nem sokkoldandó, az alacsonyabb hőmérséklet-kezelés valószínűleg hatékonyabb, mint a normothermia.

Felmerült a kérdés, hogy a prehospitalisan elkezdett célműködés-orientált kezelés nem hatékonyabb-e a később, kórházi felvétel után indított kezeléssel. Az eddigi adatok azt támasztják alá, hogy nem javasolt a kórházon kívüli hűtés, mivel nem javította a kimenetelt, ellenben számos mellékhatással járhat [43]. Ennek egyik magyarázata a postresuscitációs agyi károsodás mechanizmusának komplexitása, számos folyamat ugyanis órákkal a keringésmegállás után zajlik le.

A hypothermia neuroprotektív hatása komplex élettani mechanizmusok által jön létre. Egyrészt minden egyes °C-csökkenés az agyi metabolikus ráta 6%-os mérséklődését jelenti. Emellett csökken az excitatorikus neurotranszmitterek szintje, az agyban lejátszódó apoptózis mértéke, javul az agyi mikrocirkuláció, és csökken az intracranialis nyomás.

A hőmérséklet-terápia kivitelezése többféle módon lehetséges: fizikális hűtés (például jégzsák használata), külső hűtőtakarók hőmérséklet-visszajelző rendszerrel (2. ábra), intravasculáris hűtés. Nincs ajánlás arra, hogy melyik módszer alkalmazása javasolt, és nincs bizonyíték arra, hogy valamelyik eljárás hatékonyabb a másiknál.



2. ábra | Külső, hőmérséklet-visszajelző rendszerrel működő hűtőtakaró használata intézetünkben

A hűtési folyamat három fázisból áll: iniciáció, a célhőmérséklet fenntartása, visszamelegítés. Az iniciáció 30 ml/kg kristalloiddal történik, melyet a fenntartási fázis követ az előbb említett eszközök valamelyikével. A hőmérséklet-terápia lejártaival indul a felmelegítés passzív módszerrel, 0,25 °C/óra sebességgel. Egy folyamatban levő vizsgálatban éber betegeknel végeznek 33 °C-ra hűtést intravénás katéterrel 6 órán keresztül, majd 1 °C/óra aktív melegítéssel 3 óra alatt normalizálják a testhőt, ami mellett eddig káros mellékhatásról nem számoltak be a melegítéssel kapcsolatban.

Következtetés

A sikeres újraélesztés utáni morbiditás és mortalitás még mindig magas, aminek fő komponense a postresuscitációs agyi károsodás. Emiatt a neuroprotekciónak képezi a postresuscitációs ellátás legfontosabb elemét. Mai ismereteink szerint a postresuscitációs agyi védelem két fő irányvonala a primer agykárosodás kiterjedésének kivédése és a szekunder agykárosodás kialakulásának megelőzése. Egyelőre kevés, valóban bizonyított eljárás áll rendelkezésünkre, és számos kérdés áll megválaszolatlanul, melyek tisztázására további vizsgálatok elvégzése szükséges.

Jelenlegi tudásunk és az eddig rendelkezésre álló adatok alapján a postresuscitációs neuroprotekciónak az alábbi módszerekkel fokozhatjuk:

- a normoxia (cél-SpO₂: 94–98%) és a normocapnia tartása;
- célvércukorérték a postresuscitációs ellátásban: <10 mmol/l és a hypoglykaemia szigorú kerülése;
- szedáció és a görcstevékenység szoros kontrollja, lehetőség szerint EEG-monitorozással;
- az agyi perfúzió fenntartása a hemodinamikai paraméterek szoros monitorozása mellett;
- célhőmérséklet-orientált kezelés: 32–36 °C elérése és fenntartása 12–24 órán keresztül, majd normothermia fenntartása min. 72 órán át.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása és az ahhoz kapcsolódó munka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: K. E.: Az anyag kidolgozása, szakirodalmi másodelemzés, a kézirat szövegezése. G. L.: A kézirat szakmai lektorálása. M. B.: A kézirat szakmai lektorálása. Z. E.: Az anyag kidolgozása, szakirodalmi másodelemzés, a kézirat szövegezése. A cikk végleges változatát mindegyik szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Berdowski J, Berg RA, Tijssen JG, et al. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation* 2010; 81: 1479–1487.
- [2] Perkins GD, Handley AJ, Koster RW, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 2. Adult basic life support and automated external defibrillation. *Resuscitation* 2015; 95: 81–99.
- [3] Nagy F, Szabó-Némedi N. Resuscitation guidelines of the European Resuscitation Council and the Hungarian Resuscitation Council 2015. [Az Európai Resuscitációs Társaság (ERC) és a Magyar Resuscitációs Társaság (MRT) Újraélesztés Ajánlása 2015.] *Magy Mentésügy* 2015; 2: 6–34. [Hungarian]
- [4] Nolan JP, Soar J, Cariou A, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015. Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation* 2015; 95: 202–222.
- [5] Laver S, Farrow C, Turner D, et al. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med*. 2004; 30: 2126–2128.
- [6] Krumholz A, Stern BJ, Weiss HD. Outcome from coma after cardiopulmonary resuscitation: relation to seizures and myoclonus. *Neurology* 1988; 38: 401–405.
- [7] Bano D, Nicotera P. Ca²⁺ signals and neuronal death in brain ischemia. *Stroke* 2007; 38: 674–676.
- [8] Pulsinelli WA. Selective neuronal vulnerability: morphological and molecular characteristics. *Prog Brain Res*. 1985; 63: 29–37.
- [9] Sundgreen C, Larsen FS, Herzog TM, et al. Autoregulation of cerebral blood flow in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke* 2001; 32: 128–132.
- [10] Müllner M, Sterz F, Binder M, et al. Arterial blood pressure after human cardiac arrest and neurological recovery. *Stroke* 1996; 27: 59–62.
- [11] Vereczki V, Martin E, Rosenthal RE, et al. Normoxic resuscitation after cardiac arrest protects against hippocampal oxidative stress, metabolic dysfunction, and neuronal death. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006; 26: 821–835.
- [12] Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a “sepsis-like” syndrome. *Circulation* 2002; 106: 562–568.
- [13] Helmerhost HJ, Roos-Bloom MJ, van Westerloo DJ, et al. Associations of arterial carbon dioxide and arterial oxygen concentrations with hospital mortality after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care* 2015; 19: 348.
- [14] Becker LB. New concepts in reactive oxygen species and cardiovascular reperfusion physiology. *Cardiovasc Res*. 2004; 61: 461–470.
- [15] Kilgannon JH, Jones AE, Shapiro NI, et al. Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. *JAMA* 2010; 303: 2165–2171.
- [16] Kilgannon JH, Jones AE, Parrillo JE, et al. Relationship between supranormal oxygen tension and outcome after resuscitation from cardiac arrest. *Circulation* 2011; 123: 2717–2722.

- [17] Schneider AG, Eastwood GM, Bellomo R, et al. Arterial carbon dioxide tension and outcome in patients admitted to the intensive care unit after cardiac arrest. *Resuscitation* 2013; 84: 927–934.
- [18] Wang CH, Huang CH, Chang WT, et al. Associations between blood glucose level and outcomes of adult in-hospital cardiac arrest: a retrospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2016; 15: 118.
- [19] Beiser DG, Carr GE, Edelson DP, et al. Derangements in blood glucose following initial resuscitation from in-hospital cardiac arrest: a report from the national registry of cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2009; 80: 624–630.
- [20] Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes. *Crit Care Med.* 2008; 36: 2249–2255.
- [21] Arabi YM, Tamim HM, Rishu AH. Hypoglycemia with intensive insulin therapy in critically ill patients: predisposing factors and association with mortality. *Crit Care Med.* 2009; 37: 2536–2544.
- [22] Dell’Anna AM, Taccone FS, Halenarova K, et al. Sedation after cardiac arrest and during therapeutic hypothermia. *Minerva Anesthesiol.* 2014; 80: 954–962.
- [23] Bjelland TW, Dale O, Kaisen K, et al. Propofol and remifentanyl *versus* midazolam and fentanyl for sedation during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a randomised trial. *Intensive Care Med.* 2012; 38: 959–967.
- [24] Crepeau AZ, Britton JW, Fugate JE, et al. Electroencephalography in survivors of cardiac arrest: comparing pre- and post-therapeutic hypothermia eras. *Neurocrit Care* 2015; 22: 165–172.
- [25] Gupta HV, Caviness JN. Post-hypoxic myoclonus: current concepts, neurophysiology, and treatment. *Tremor Other Hyperkinet Mov.* 2016; 6: 409.
- [26] Wilhelm S, Ma D, Maze M, et al. Effects of xenon on *in vitro* and *in vivo* models of neuronal injury. *Anesthesiology* 2002; 96: 1485–1491.
- [27] Laitio R, Hynninen M, Arola O, et al. Effect of inhaled xenon on cerebral white matter damage in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 1120–1128.
- [28] Cariou A, Deye N, Vivien B, et al. Early high-dose erythropoietin therapy after out-of-hospital cardiac arrest: a multicenter, randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68: 40–49.
- [29] Qiu Y, Wu Y, Meng M, et al. Rosuvastatin improves myocardial and neurological outcomes after asphyxial cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation in rats. *Biomed Pharmacother.* 2017; 87: 503–508.
- [30] Ikeda K, Liu X, Kida K, et al. Thiamine as a neuroprotective agent after cardiac arrest. *Resuscitation* 2016; 105: 138–144.
- [31] Moore JC, Bartos JA, Matsuura TR, et al. The future is now: neuroprotection during cardiopulmonary resuscitation. *Curr Opin Crit Care* 2017; 23: 215–222.
- [32] Trzeciak S, Jones AE, Kilgannon JH, et al. Significance of arterial hypotension after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care Med.* 2009; 37: 2895–2903.
- [33] Bro-Jeppesen J, Annborn M, Hassager C, et al. Hemodynamics and vasopressor support during targeted temperature management at 33 °C *versus* 36 °C after out-of-hospital cardiac arrest: a post hoc study of the target temperature management trial. *Crit Care Med.* 2015; 43: 318–327.
- [34] Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014; 40: 1795–1815.
- [35] Tagami T, Kushimoto S, Tosa R, et al. The precision of PiCCO® measurements in hypothermic post-cardiac arrest patients. *Anaesthesia* 2012; 67: 236–243.
- [36] Kovács E, Pilecky D, Szudi G, et al. The use of invasive hemodynamic monitoring during post-resuscitation therapeutic hypothermia (preliminary data). [Az invazív hemodinamikai monitorozás szerepe a súlyos állapotú postresuscitációs betegek ellátásában (előzetes adatok).] *Cardiol Hung.* 2015; 45: 90–95. [Hungarian]
- [37] Oksanen T, Skrifvars M, Wilkman E, et al. Postresuscitation hemodynamics during therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest with ventricular fibrillation: a retrospective study. *Resuscitation* 2014; 85: 1018–1024.
- [38] Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2002; 346: 549–556. Correction: *N Engl J Med.* 2002; 346: 1756.
- [39] Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002; 346: 557–563.
- [40] Nolan JP, Deakin CD, Soar J, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005: Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2005; 67(Suppl 1): S39–S86.
- [41] Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted temperature management at 33 °C *versus* 36 °C after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2013; 369: 2197–2206.
- [42] Geocadin RG, Wijdicks E, Armstrong MJ, et al. Practice guideline summary: reducing brain injury following cardiopulmonary resuscitation. Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2017; 88: 2141–2149.
- [43] Arrich J, Holzer M, Havel C, et al. Pre-hospital *versus* in-hospital initiation of cooling for survival and neuroprotection after out-of-hospital cardiac arrest (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 3: CD010570.

(Kovács Enikő dr.,

Budapest, Városmajor u. 68., 1122

e-mail: kovacs.eniko2@med.semmelweis-univ.hu)