

A terápiás hypothermia szerepe a postresuscitációs ellátásban – irodalmi áttekintés és saját tapasztalatok

Pilecky Dávid dr. ■ Szudi Gábor dr. ■ Kovács Enikő dr.
 Jenei Zsigmond dr. ■ Gellér László dr. ■ Heltai Krisztina dr.
 Molnár Levente dr. ■ Bárczi György dr. ■ Becker Dávid dr.
 Merkely Béla dr. ■ Zima Endre dr.

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

Az enyhe terápiás hypothermia az utóbbi évtizedben elfogadott és elterjedt intenzív terápiás módszerré vált a hirtelen szívhaltát elszenvedett és sikeresen resuscitált betegek kezelésében. Bár a rendelkezésre álló evidenciák alapján a terápiás hypothermia a resuscitációs irányelvek részét alkotja, terápiás alkalmazása számos ponton csupán tapasztalati tényekre alapszik. Különösen intenzív szakmai vita tárgyát képezi az ideális célhőmérséklet és a nem sokkolandó ritmus-sal feltalált betegek hűtésének kérdése. A hypothermia szinte az összes szervrendszer működését befolyásolja, ezért ezek ismerete elengedhetetlen a mellékhatások korai felismerésében és kezelésében. A szerzők célja, hogy a rendelkezésre álló vizsgálati eredmények és saját gyakorlati tapasztalataik alapján összegezzék a terápiás hypothermia klinikai szerepét a resuscitáció átesett betegek kezelésében. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(16), 611–617.

Kulcsszavak: resuscitatio, post-cardiac arrest ellátás, terápiás hypothermia, prognózisbecslés

The role of therapeutic hypothermia in post-resuscitation care – review of the literature and personal experience

In the last fifteen years mild therapeutic hypothermia became an accepted and widespread therapeutic method in the treatment of successfully resuscitated patients due to sudden cardiac death. Based on the available evidence therapeutic hypothermia is part of the resuscitation guidelines, however, many aspects of its therapeutic use are based on empirical facts. In particular, the subjects of intense debate are the ideal target temperature and the benefit of hypothermia in patients found with non-shockable rhythm. Hypothermia affects almost all organ systems and, therefore, early detection and treatment of side effects are essential. The aim of the authors is to summarize the clinical role and pathophysiologic effects of therapeutic hypothermia in the treatment of resuscitated patients based on current evidence and their practical experience.

Keywords: resuscitation, post-cardiac arrest care, therapeutic hypothermia, prognosis

Pilecky, D., Szudi, G., Kovács, E., Jenei, Zs., Gellér, L., Heltai, K., Molnár, L., Bárczi, Gy., Becker, D., Merkely, B., Zima, E. [The role of therapeutic hypothermia in post-resuscitation care – review of the literature and personal experience]. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(16), 611–617.

(Beérkezett: 2016. február 11.; elfogadva: 2016. március 3.)

Rövidítések

CPR = cardiopulmonalis resuscitatio; NSE = neuronspecifikus enoláz; PCAS = post-cardiac arrest syndrome; PCI = percutan coronariaintervenció; STEMI = ST-elevációs szívizominfarktus; THT = terápiás hypothermia

A fiziológiástól eltérő, alacsonyabb testhőmérséklet, azaz hypothermia, mintegy tizenöt éve elfogadott terápiás módszer a postresuscitációs neurológiai károsodások megelőzésében. Két nagy esetszámú, randomizált tanul-

mány bizonyította a terápiás hypothermia (THT) alkalmazásának neurológiai kimenetelt javító hatását sokkolandó ritmussal felalált cardiopulmonalis resuscitáció (CPR) átesett kómás betegekben [1, 2].

Az enyhe hypothermia (32–34 °C) neuroprotektív hatása sokrétű. A csökkent maghőmérséklettel párhuzamosan csökken ugyanis az agyi metabolikus ráta és ezáltal az ischaemiás területek oxigénigénye, csökken továbbá az excitatoricus neurotranszmitterek koncentrációja, az intracelluláris kalciumbeáramlás és az oxigén-szabadgyökök képződése, mérséklődik az intracelluláris acidózis és az agyi ödéma. A hypothermia membránstabilizáló hatása révén antiepileptogén hatással is rendelkezik, amellyel ugyancsak csökken a sejtkárosodás mértéke [3–5].

Kit hűtsünk?

A 2015 októberéig érvényben lévő ajánlások szerint minden sikeresen újraélesztett, eszméletlen, spontán keringésű felnőtt beteget, függetlenül az újraélesztés helyszínétől és az iniciális ritmustól 32–34 °C-ra (enyhe THT) kell hűteni, majd ezt a maghőmérsékletet 12–24 órán keresztül fenn kell tartani. THT-kezelés kontraindikációját képezi terminális alapbetegség, súlyos véralvárási zavar, illetve manifeszt, nem csillapítható vérzés, kombinált catecholaminnal nem uralható hemodinamikai instabilitás vagy magas dózisú catecholaminigény, nem stabilizálható aritmia, vagy keringésleállással nem összefüggésbe hozható kóma (például status epilepticus, elektrolitzavar, intoxikáció, koponyatrauma, központi idegrendszeri károsodás, metabolikus-endokrin ok) [6, 7]. A hypothermia sikeres alkalmazásáról újraélesztett terhes nőkben két esettanulmány is beszámol, ezért ebben a ritka betegpopulációban is mérlegelendő a THT [8]. A nem sokkolandó ritmussal felalált betegek hűtése is ajánlott, bár ezt illetően csak tapasztalati tényekre és nem randomizált vizsgálatokra, illetve alcsoport-analízisek eredményeire támaszkodhatunk, ezért a THT használatában a betegcsoportban megkérdőjelezhető [9].

A hűtés megkezdése előtt a kezdeti maghőmérséklet regisztrálása, légútbiztosítás, mesterséges lélegeztetés és effektív szedáció biztosítása elengedhetetlenül szükséges.

Az optimális célhőmérsékletet, a hűtés gyorsaságát, a hypothermia idejét és a felmelegítés gyorsaságát illetően az ajánlások nagyrészt tapasztalati tényekre támaszkodnak, az optimális paraméterek még nem pontosan meghatározottak. Az ajánlások szerint a hűtést minél hamarabb, de legkésőbb 6 órával a spontán keringés visszatérése (ROSC) után meg kell kezdeni, a korai prehospitalis hűtés ugyanakkor egy randomizált vizsgálatban nem járt kimutatható mortalitásbeli előnnyel [10]. A célhőmérsékletet illetően 32–34 °C fenntartása ajánlott 12–24 órán keresztül, bár ezt egy közelmúltbeli nagy randomizált tanulmány, amelyben hypothermiához képest kontrollált normothermiát (36 °C) alkalmaztak szelektált betegpopuláción ugyanolyan eredményességgel, megkérdőjelezte [11].

Bár a felmelegítés sebességét illetően is csak tapasztalati tényekre támaszkodhatunk, a beteg felmelegítése lassan történjék (0,25–0,5 °C/h), mivel a gyors felmelegítés hirtelen vasodilatációt, hypotóniát, agyi ödémát, görcsöket, elektroliteltéréseket és következményes aritmákat okozhat. A felmelegítés után kerülni kell a hyperthermia kialakulását, mivel ez a neurológiai kimenetelt ronthatja, ezért javasolt a normothermia fenntartása legalább a ROSC-t követő első 72 órában [12, 13].

A hűtés módszere

A hűtés indukciójához, fenntartásához és a felmelegítéshez számos eszköz áll rendelkezésre, amelyek invazivitásban, hatékonyságban és költségigényben egyaránt különböznek. Alapvetően külső és belső hűtési módszereket különböztethetünk meg. Külső, felszíni hőcsere elvén működnek a nagyerek (inguinalis, subclavicularis, nyaki erek), hasfal fölé helyezett jeges tömlők, hűtőtakarók, párologtatóeszközök és automatizált, hűtőfolyadékot keringető eszközök. Belső hűtést tesznek lehetővé a hideg infúziók, hideg vizes gyomor-, illetve hólyaglavage és intravasculáris hűtőkatéterek. A hűtés indukciójában nagyon hatékony, gyors és egyszerű módszer 4 °C-os 30 ml/ttkg mennyiségű infúzió gyors beadása, ugyanakkor a hűtés fenntartására önmagában nem alkalmas, és fokozhatja a tüdőödéma rizikóját [10, 14]. A klasszikus, konvencionális eszközök (például nagyerekre helyezett jégakku, jeges takarók) bár könnyen elérhetőek, nagy hátrányuk, hogy sokkal kevésbé precíz hőmérséklet-szabályozást tesznek lehetővé, ezáltal viszonylag magas az alul- és túlhűtés aránya, egyben az ápolószemélyzetre is sokkal több feladat nehezedik. Mellékhatásként lokális fagyási sérülések is keletkezhetnek [15].

A legmegbízhatóbbak, de ugyanakkor a legköltségigényesebbek a kereskedelmi forgalomban kapható felszíni hőcsere eszközök és az endovasculáris hűtőkatéterek. Ez utóbbiak biztosítják egyben a legszorosabb hőmérsékletkontrollt is [16, 17].

A hypothermia alatt elengedhetetlen a maghőmérséklet folyamatos monitorozása. Ehhez intravasculáris, oesophagealis vagy transurethralis, illetve ha ezek nem állnak rendelkezésre, rectalis hőmérőt alkalmazhatunk. A testfelszíni hőmérés (például axillaris, tympanicus) THT monitorozásához nem alkalmas [18].

Az automatizált eszközök további előnye, hogy csak ezek képesek aktívan fokozatos felmelegítésre. Ha konvencionális eszközökkel hűtünk, passzív felmelegítés ajánlott, ennek elégtelensége esetén kiegészítve például melegítő takarókkal.

A hypothermiát követő láz esetleges kezelése is könnyen megvalósítható automatizált hűtés esetén a célhőmérséklet 36 °C-ra történő állításával, míg hagyományos hűtés esetén további antipiretikus gyógyszeres kezelésre, testfelszíni hűtésre vagy újabb hideg infúziók adására lehet szükség.

A terápiás hypothermia mellékhatásai és potenciális szövődményei

Az enyhe hypothermia keringésre kifejtett hatásai közül klinikailag legrelevánsabb a szívfrekvencia csökkenése és a szisztémás vascularis rezisztencia perifériás vasoconstrictio révén történő növelése, amelyek következményeként a keringési perctérfogat enyhe csökkenésével kell számolnunk. A teljes szervezet és így a szív metabolikus rátája és aktivitása csökken, ezért a 40/perc feletti sinusbradycardia normálisnak tekinthető [4, 5].

Hypothermia alatt jellegzetes EKG-jelek regisztrálhatók: megnyúlt PQ-szakasz, kiszélesedő QRS-komplexum, megnyúlt QT-szakasz, illetve 33 °C alatt jellegzetes, a QRS-komplexum végét deformáló Osborn-féle J-hullámok jelenhetnek meg [19]. Az EKG-eltérések ellenére a terápiás hypothermia a legtöbb esetben malignus aritmiák kialakulásának fokozott kockázata nélkül, biztonságosan alkalmazható [20]. Az életet veszélyeztető kamrai ritmuszavarok (kamrafiibrilláció, asystolia) kialakulásának esélye szignifikánsan nő viszont 30 °C alatti hőmérséklet esetén [21]. A kamrafiibrilláció esélye a szív strukturális betegségei esetén természetesen tovább nőhet.

A hypothermia alatti csökkent inzulinszekréció és inzulinrezisztencia hyperglykaemiát okozhat. Tudott, hogy a hyperglykaemia magasabb kórházi mortalitással jár együtt, ugyanakkor egy közelmúltbeli tanulmány a mortalitás független prediktoraként jelölte meg a magas vércukorszint-variabilitást is THT-val kezelt betegekben. A magasabb vércukorszint-variabilitás a vizsgálatban a hypoglykaemiás epizódok gyakoribb előfordulásával járt együtt [22], ezért a gyakorlatban a <10 mmol/l célértéket tartjuk irányadónak. Az ennél szorosabb vércukorkontroll a hypoglykaemia veszélye miatt nem ajánlott, noha az ajánlás a helyi protokollokat illetően megengedő.

A diuresis fokozódásával polyuria alakul ki, amely hypokalaemiát, hypocalcaemiát és hypomagnesaemiát okozhat [23], ezért a volumen- és ionstátusz szoros monitorozása szükséges, különösen ügyelni kell a polyuria okozta hypovolaemia elkerülésére. Mindezen változások különösen a hűtés és a felmelegítés szakában igényelhetnek gyors beavatkozásokat. Klinikai vizsgálatok alapján a THT-val kezelt betegekben a standard terápiához képest az akut veseelégtelenség előfordulási aránya nem különbözött [24].

A csökkent testhőmérséklet és a korábbi no-flow–low-flow inzulinszekréció hatása az immunrendszer csökkent védekezőképességével társul. A kezelés időtartama és a felmelegítés alatt a betegeket szedálni és lélegeztetni kell, ami szintén a fertőzések kialakulásának kedvez. Egyes tanulmányok ezt a feltevést igazolva magasabb infekciós rátát találtak a THT-val kezelt betegekben, ez viszont nem jelentett magasabb halálozást a THT-val nem kezelt betegekhez képest [25]. A THT alatti leggyakoribb infekció a pneumonia, amely a reanimáció következménye-

ként megjelenő tüdőcontusio, aspiráció és invazív lélegeztetés miatt már a kezelés első 48 órájában manifesztálódhat; ez esetben korai megjelenésű (early-onset) pneumoniáról beszélhetünk [26]. Az idézett vizsgálatban a pneumonia mellett további leggyakoribb fertőzések a véráramfertőzések és kanülassocciált fertőzések voltak [25]. Ismert, hogy az újraélesztés utáni korai szakban megemelkedik a procalcitonin szintje, ez azonban az újraélesztés utáni szisztémás reperfüziós válasz súlyosságával és nem a korai infekció megjelenésével korrelál [27]. A hypoxiás inzulinszekréció következtében megemelkedik a komplementaktivitás is, aminek laborkémiái markerként a jövőben a prognózisbecslésben lehet szerepe [28].

A THT-s kezelés során ezért fokozottan ügyelni kell bármilyen infekciós szövődmény megjelenésére, és korai, akár empirikus antibiotikum-kezelés bevezetésére. A korai szakban antibiotikummal kezelt betegek túlélése egy megfigyelés szerint ugyanis jobb, a gyakorlatban pedig például aspiráció megalapozott gyanúja esetén profilaktikus antibiotikus terápia is indokolt lehet [29], noha egyértelmű ajánlás nincsen.

Indukált hypothermia a centrális hőközpont aktivációját, azaz a hőtermelést fokozza, és ezáltal izomremegést okozhat. A generalizált izommunka miatt jelentősen nő a szervezet oxigén- és energiaigénye, ezért adekvát szedáció ellenére fennálló remegés esetén neuromuscularis blokad is szükséges lehet bólus vagy akár folyamatos infúzió formájában a hűtés hatékonyságát fokozandó.

Ismert, hogy a csökkent maghőmérséklet többek között a citokróm P450 enzim aktivitásának csökkentésén keresztül a gyógyszerek metabolizmusát kiválasztódási úttól függően csökkenti. Ez főleg a klinikai hatás alapján dozírozott szerek, például szedatívumok és izomrelaxánsok eliminációs idejének becslését teszi a gyakorlatban nehezebbé, és e tekintetben az ajánlások sem fogalmazzak meg iránymutatást [30].

Enyhe hypothermia kimutathatóan thrombocytaszám-csökkenéssel, thrombocytadiszfunkcióval és egyéb véralvadási zavarokkal járhat, ugyanakkor a klinikailag releváns vérzések számára ez nincs kihatással [31].

Bár a THT alapvetően antiepileptogén hatású, reanimált betegekben az epilepsziás görcsök kialakulásának esélye magas, ez pedig az agyi metabolizmust és oxigénigényt jelentősen növeli. Epilepsziás görcsök, konvulzív vagy nonkonvulzív status epilepticus biztos detektálása az esetlegesen izomrelaxánsal is kezelt betegekben csak folyamatos EEG-monitorozással lehetséges. Mivel ez a legtöbb centrumban nem megoldható, amennyiben status epilepticus gyanúja fennáll (például görcstevékenység közvetlenül ROSC után), legalább egyszer a THT során mobil EEG végzése ajánlott [32]. Kevés adat áll rendelkezésre ezen betegpopulációnál alkalmazott alvásmélység-monitorozással kapcsolatban.

A betegek körülbelül kétharmadában felmelegítést követően felléphet és akár 72 órán át is fennállhat az úgynevezett „rebound hyperthermia”, amely növeli a mortali-

tást és a neurológiai kimenetelt, ezért ennek kezelése feltétlen ajánlott [33].

Egy 22 centrumot összesítő regiszter elemezte a THT-val kezelt betegekben fellépő szövődeményeket. A leggyakoribb szövődemény a pneumonia volt (48%), gyakori volt még a különböző aritmiák (7–14%), elektrolitzavarok (5–37%) és görcsök (24%) megjelenése, ritkább szövődemény volt a szepszis (4%) és különböző vérzések komplikációk (6%). A mortalitást ugyanakkor csak a tartós hyperglykaemia, illetve hypoglykaemia és az antikonvulzívummal kezelt epilepsziás görcsök befolyásolták hátrányosan [34]. Egy másik, THT-val foglalkozó 41 tanulmányt összegző metaanalízis azt találta, hogy a szövődeményráta a hypothermiával kezelt betegekben a standard terápiával kezelt betegekhez képest nem volt magasabb, ezért a THT, úgy tűnik, fokozott rizikó nélkül alkalmazható a postresuscitációs kezelésben [35].

Prognózisbecslés

A THT neurológiai kimenetelt javító hatása ellenére az újraélesztett, intenzív osztályra felvett betegek mortalitása csökken, de továbbra is magas: e betegek mintegy kétharmadát elveszítjük, a halál oka az esetek többségében hypoxiás agykárosodás [36]. A prognózis korai ismerete azért is fontos, mert ez alapján dönthetünk a további kezelési stratégiáról, esetlegesen a „visszavonul”, illetve palliatív terápiáról. A reanimáción átesett beteg prognózisának becslése a korai szakban nehézségekbe ütközik. THT alkalmazása esetén az alacsonyabb testhőmérséklet okozta komplex élettani változások, a hűtés alatti mély szedáció, esetleg izomrelaxáns adása miatt a prognózis becslése még kevésbé megbízható és időben elhúzódó lehet [37].

Mindkét oldali pupilla- és corneareflex kiesése 72 órával a ROSC után és a hiányzó fájdalomreakció a rossz neurológiai prognózis megbízható jele, elhúzódó gyógyszerhatás gyanúja esetén ugyanakkor ezek a klinikai vizsgálatok egyedül nem képezhetik elhamarkodott klinikai döntés alapját. Generalizált vagy tartós myoclonusok megjelenése az első 48 óra után szintén rossz prognosztikus jelnek tekintendők, de csak kiegészítő vizsgálatokkal (például EEG) együtt értékelendők [38].

A laboratóriumi vizsgálatok közül az ischaemiás infarktus után megemelkedő neuronspecifikus enoláz (NSE) szérumszintje az első 48 óra után jelzi a neuronális károsodás mértékét, a klinikai vizsgálatok eltérő határértékei azonban egyelőre korlátozzák az NSE, mint kizárólagos prediktív marker használatát [39].

A neurofiziológiai vizsgálatok közül a szomatoszenzoros kiváltott potenciál (SSEP) előnye, hogy kiválthatóságát a gyógyszerek és metabolikus változások kevésbé befolyásolják. A nervus medianus ingerlése nyomán megjelenő SSEP N20 komponensének (amely a primer kérgi választ képviseli) kétoldali hiánya a ROSC utáni első 72 órát követően a THT-val kezelt betegekben a

rossz neurológiai kimenetel megbízható prediktorának bizonyult [39].

A prognózisbecslésben szintén fontos szerepe van az EEG-nek. EEG-n regisztrált 'burst suppression' mintázat vagy status epilepticus, illetve hiányzó EEG-reaktivitás az első 72 órát követően többnyire rossz neurológiai prognózist jeleznek [40, 41]. A viszonylag alacsony specificitás, a szedatívumok és maga a hűtés hatása korlátozzák az EEG szerepét, kiegészítő vizsgálatként azonban alkalmazható.

Képalkotó vizsgálatok (CT, MR) a rendelkezésre álló kevés vizsgálati eredmény miatt prognózisbecslésben csak más vizsgálatokkal együtt értékelendők. A diffúz hypoxiás agykárosodás radiológiai jelei egyértelműen rossz kimenetelt jeleznek, azok hiánya azonban még nem zárja ki a súlyos neurológiai károsodást.

Mindezek alapján elmondható, hogy a THT-val kezelt betegek megbízható prognózisbecslése leghamarabb 72 óra elteltével, illetve a szedatív gyógyszerek kiürülése után, multimodális vizsgálati stratégiát követve végezhető, a közelmúltban ezért a témában külön állásfoglalás jelent meg, amely ajánlott diagnosztikus algoritmust is bemutat [38].

PCI sikeres CPR után

A coronariabetegség a kórházon kívüli szívhalál leggyakoribb előidézője. Az újraélesztett betegek 80%-ában coronariabetegség igazolható, az esetek nagy hányadában akut coronariaelzáródás áll a fellépő malignus ritmuszavar hátterében [42, 43]. A korai revascularisációs szemlélet kiegészítése a THT szintén korai (az angiográfias vizsgálattal párhuzamos) indukciójával egyesítheti a két stratégia előnyeit [44]. Ezt igazolja egy 150, STEMI-ben szenvedő, sikeres CPR-en, PCI-n és THT-kezelésen átesett beteg adatait feldolgozó metaanalízis is, amely 70%-os kórházból való elbocsátási arányt mutatott (81%-ban intakt neurológiai funkcióval). Az eredmény figyelemre méltó, különösen annak fényében, hogy az összes beteg eszméletlen állapotban volt a kórházi felvételkor [45]. Szintén több tanulmány rámutatott, hogy a keringés visszatérésekor/kórházi felvételkor regisztrált specifikus EKG-eltérések (ST-eleváció, bal-Tawara-szár-blokk) megléte vagy hiánya nem bizonyultak megbízható támpontnak a diagnózis és a primer PCI indikációjának felállításában. Az ST-eleváció pozitív prediktív értéke tehát magas, negatív prediktív értéke azonban nem elegendő az akut coronariaszindróma kizárására [46, 47].

A közelmúltban közreadott ajánlás ezért a témával kapcsolatban összegzi, hogy OHCA után eszméletlenül lévő és ACS gyanújával felvett betegeknél a STEMI, illetve magas rizikójú NSTEMI esetén alkalmazott azonnali vagy két órán belüli revascularisációs stratégia alkalmazandó. A ROSC után comatosus betegek esetén, amennyiben STEMI-nek megfelelő EKG-eltéréseket látunk, szintén azonnali koronarográfia javasolt, amennyi-

ben ilyen EKG-eltérések nem állnak fenn, javasolt elsőként a nem coronariaeredetű okok számbavétele. Ha nyilvánvaló ilyen ok nem áll fenn, minél korábbi koronarográfia javasolt, főleg a hemodinamikailag instabil betegek esetén. (Az aktuális NSTEMI-ACS ajánlásban 2 órán belül javasolt a szívkatéterezés, amennyiben malignus ritmuszavar társul az akut coronariaszindrómához.) Megjegyzendő, hogy a korai revascularisatióra való törekvés késleltetheti, de nem szoríthatja háttérbe más kimenetelt javító terápiás stratégiák, így a THT alkalmazását [48].

Saját tapasztalatok

Intézetünkben 2009 óta alkalmazunk terápiás hypothermia-kezelést, 2013 januárjáig bezárólag 102 reanimált beteget kezeltünk THT-val, 93 sikeresen reanimált beteg esetében a THT nem volt szükséges vagy kontraindikáció állt fenn. A THT-val kezelt betegek száma intézetünkben évről évre növekszik. Hacsak a beteg nem szenved tüdőödémában, az osztályos felvétel után a hűtést 30 ml/ttkg 4 °C-os hideg infúzió adásával kezdjük, amely a sürgős diagnosztikai teendőket (koronarográfia, CT) nem késlelteti. A kezdeti időszakban betegeinket konvencionális eszközökkel (jégakku) hűtöttük tovább az intenzív osztályon, ezt váltotta fel az automatizált Blanketrol III® felszíni hőcsere elvén működő hűtőgép, amellyel az említett időszakban 72 beteg hűtését végeztük, és amellyel majdnem minden esetben gyors és effektív hőmérséklet-szabályozást tudtunk elérni. Intézetünkbe túlnyomó többségben kardiális eredetű hirtelen szívhalál után kerülnek újraélesztett betegek, a THT-val kezelt betegek mintegy 75%-ánál akut coronariaszindróma volt igazolható, ezen betegek mindegyikénél akut PCI történt. Összességében a THT-val kezelt betegek 34%-a hagyhatta el jó neurológiai állapotban a kórházat. A túlélési arány további növekedése, tapasztalataink szerint, a korai, időben megkezdett prehospitalis ellátás befolyásolható faktorainak optimalizálásával (effektív laikus újraélesztés, rövid kiérkezési idő) lenne elérhető.

Következtetések

A sikeres reanimáció után visszatért spontán keringésű betegek mortalitási aránya magas, amely egy több szervet érintő komplex kóreltani folyamattal magyarázható. Ezt az angol szakirodalom post-cardiac arrest syndrome (PCAS) névvel illeti, összetevői pedig a központi idegrendszeri károsodás, a myocardialis diszfunkció, az ischaemia utáni szisztémás reperfüziós válaszreakció és maga a keringésleállást kiváltó alapbetegség. A PCAS kezelésében a THT bizonyítottan kedvező hatású, ugyanakkor a kezelési stratégia számos pontja tapasztalati tényekre alapszik. A közelmúltban megjelent új, 2015-ös ajánlás külön fejezetet szentel a postresuscitációs ellátásnak, és alapvonalaiiban változatlanul követi az eddigi terápiás gyakorlatot. Intenzív szakmai vita tárgyát képezi

viszont a *Nielsen és mtsai* által közreadott nagy esetszámú randomizált tanulmány, amely nem talált túlélésbeli különbséget a THT (33 °C) és úgynevezett kontrollált normothermia (36 °C) között reanimált betegekben [11]. Az egyik legjelentősebb limitáló tényező a vizsgált betegpopulációban a viszonylag rövid anoxiás és rövid ROSC-ig eltelt idő, amely számos más vizsgálatban, és tapasztalataink szerint a hazai betegpopulációban is, ennél átlagban jóval hosszabb, ezáltal a neurológiai károsodás esélye is jóval nagyobb. Az Európai Resuscitációs Társaság 2015 októberében megjelent új ajánlása a fenti vizsgálatra alapozva már 32–36 °C közötti konstans hőmérsékletkontrollt ajánl, tehát választható opcióként említi a kontrollált normothermiát [49]. Az eddigi vizsgálatok alapján a hyperthermia elkerülésének fontossága egyértelmű, de az, hogy melyik betegcsoport melyik hőmérsékleti célértékből profitálhat a leginkább, egyelőre kérdéses, és további vizsgálatok tárgyát kell, hogy képezze.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: P. D., Z. E.: Az irodalom áttekintése és a közlemény megírása. Sz. G., K. E., J. Zs., G. L., H. K., M. L., B. Gy., B. D., M. B.: Adatgyűjtés, a cikk témájának gyakorlati háttérét adó klinikai munka. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek pénzügyi, személyes vagy egyéb érdekltségeik a cikk megírása kapcsán nincsenek.

Irodalom

- [1] *Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group:* Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346(8), 549–556.
- [2] *Bernard, S. A., Gray, T. W., Buist, M. D., et al.:* Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346(8), 557–563.
- [3] *Schneider, A., Böttlinger, B. W., Popp, E.:* Cerebral resuscitation after cardiopulmonary arrest. *Anesth. Analg.*, 2009, 108(3), 971–979.
- [4] *Kovács, E., Jenei, Zs., Horváth, A., et al.:* Physiologic effects of hypothermia. [A hypothermia élettani hatásai.] *Orv. Hetil.*, 2011, 152(5), 171–181. [Hungarian]
- [5] *Delhaye, C., Mahmoudi, M., Waksman, R.:* Hypothermia therapy: neurological and cardiac benefits. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2012, 59(3), 197–210.
- [6] *Neumar, R. W., Nolan, J. P., Adrie, C., et al.:* Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and

- Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. *Circulation*, 2008, 118(23), 2452–2483.
- [7] Nolan, J. P., Soar, J., Zideman, D. A., et al.: European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 1. Executive summary. *Resuscitation*, 2010, 81(10), 1219–1276.
- [8] Chauhan, A., Musunuru, H., Donnino, M., et al.: The use of therapeutic hypothermia after cardiac arrest in a pregnant patient. *Ann. Emerg. Med.*, 2012, 60(6), 786–789.
- [9] Sandroni, C., Cavallaro, F., Antonelli, M.: Therapeutic hypothermia: is it effective for non-VF/VT cardiac arrest? *Crit. Care*, 2013, 17(2), 215.
- [10] Kim, F., Nichol, G., Maynard, C., et al.: Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2014, 311(1), 45–52.
- [11] 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(23), 2197–2206.
- [12] Zeiner, A., Holzner, M., Sterz, F., et al.: Hypothermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Arch. Intern. Med.*, 2001, 161(16), 2007–2012.
- [13] Gebhardt, K., Guyette, F. X., Doshi, A. A., et al.: Prevalence and effect of fever on outcome following resuscitation from cardiac arrest. *Resuscitation*, 2013, 84(8), 1062–1067.
- [14] Kliegel, A., Janata, A., Wandaller, C., et al.: Cold infusions alone are effective for induction of therapeutic hypothermia but do not keep patients cool after cardiac arrest. *Resuscitation*, 2007, 73(1), 46–53.
- [15] Merchant, R. M., Abella, B. S., Peberdy, M. A., et al.: Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: Unintentional overcooling is common using ice packs and conventional cooling blankets. *Crit. Care Med.*, 2006, 34(12), S490–S494.
- [16] Hoedemackers, C. W., Ezzabti, M., Gerritsen, A., et al.: Comparison of cooling methods to induce and maintain normo and hypothermia in intensive care unit patients: a prospective intervention study. *Crit. Care*, 2007, 11(4), R91.
- [17] Keller, E., Imhof, H. G., Gasser, S., et al.: Endovascular cooling with heat exchange catheters: a new method to induce and maintain hypothermia. *Intensive Care Med.*, 2003, 29(6), 939–943.
- [18] Lefrant, J. Y., Muller, L., de La Coussaye, J. E., et al.: Temperature measurement in intensive care patients: comparison of urinary bladder, oesophageal, rectal, axillary, and inguinal methods versus pulmonary artery core method. *Intensive Care Med.*, 2003, 29(3), 414–418.
- [19] Apponyi, Gy., Pilecky, D., Szélnyi, Zs., et al.: Retrospective analysis of ECG changes during hypothermia. [Terápiás hypothermia indukálta EKG-változások retrospektív vizsgálata: első tapasztalatok.] *Card. Hung.*, 2011, 41(4), 225–230. [Hungarian]
- [20] Lebledz, P., Meiners, J., Samol, A., et al.: Electrocardiographic changes during therapeutic hypothermia. *Resuscitation*, 2012, 83(5), 602–606.
- [21] Nesemann, M. E., Busch, H. M. Jr., Gundersen, A. L., et al.: Asystolic cardiac arrest in hypothermia. *Wis. Med. J.*, 1983, 82(1), 19–20.
- [22] Cueni-Villoz, N., Devigili, A., Delodder, F., et al.: Increased blood glucose variability during therapeutic hypothermia and outcome after cardiac arrest. *Crit. Care Med.*, 2011, 39(10), 2225–2231.
- [23] Polderman, K. H., Peerdeman, S. M., Girbes, A. R.: Hypophosphatemia and hypomagnesemia induced by cooling in patients with severe head injury. *J. Neurosurg.*, 2001, 94(5), 697–705.
- [24] Susantitaphong, P., Alfayez, M., Cohen-Bucay, A., et al.: Therapeutic hypothermia and prevention of acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Resuscitation*, 2012, 83(2), 159–167.
- [25] Mongardon, N., Perbet, S., Lemiale, V., et al.: Infectious complications in out-of-hospital cardiac arrest patients in the therapeutic hypothermia era. *Crit Care Med.*, 2011, 39(6), 1359–1364.
- [26] Perbet, S., Mongardon, N., Dumas, F., et al.: Early-onset pneumonia after cardiac arrest: characteristics, risk factors and influence on prognosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2011, 184(9), 1048–1054.
- [27] Engel, H., Ben Hamouda, N., Portmann, K., et al.: Serum procalcitonin as a marker of post-cardiac arrest syndrome and long-term neurological recovery, but not of early-onset infections, in comatose post-anoxic patients treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation*, 2013, 84(6), 776–781.
- [28] Jenei, Z. M., Zima, E., Csuka, D., et al.: Complement activation and its prognostic role in post-cardiac arrest patients. *Scand. J. Immunol.*, 2014, 79(6), 404–409.
- [29] Davies, K. J., Walters, J. H., Kerslake, I. M., et al.: Early antibiotics improve survival following out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*, 2013, 84(5), 616–619.
- [30] Tortorici, M. A., Kochanek, P. M., Poloyac, S. M.: Effects of hypothermia on drug disposition, metabolism, and response: a focus of hypothermia-mediated alterations on the cytochrome P450 enzyme system. *Crit. Care Med.*, 2007, 35(9), 2196–2204.
- [31] Stockmann, H., Krannich, A., Schroeder, T., et al.: Therapeutic temperature management after cardiac arrest and the risk of bleeding: systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*, 2014, 85(11), 1494–1503.
- [32] Seder, D. B., Van der Kloot, T. E.: Methods of cooling: practical aspects of therapeutic temperature management. *Crit. Care Med.*, 2009, 37(7), S211–S222.
- [33] Bro-Jeppesen, J., Hassager, C., Wanscher, M., et al.: Post-hypothermia fever is associated with increased mortality after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*, 2013, 84(12), 1734–1740.
- [34] Nielsen, N., Sunde, K., Hovdenes, J., et al.: Adverse events and their relation to mortality in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *Crit. Care Med.*, 2011, 39(1), 57–64.
- [35] Holzner, M.: Targeted temperature management for comatose survivors of cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 363(13), 1256–1264.
- [36] Lemiale, V., Dumas, F., Mongardon, N., et al.: Intensive care unit mortality after cardiac arrest: the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. *Intensive Care Med.*, 2013, 39(11), 1972–1980.
- [37] Young, G. B.: Clinical practice. Neurologic prognosis after cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361(6), 605–611.
- [38] Sandroni, C., Cariou, A., Cavallaro, F., et al.: Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: an advisory statement from the European Resuscitation Council and the European Society of Intensive Care Medicine. *Resuscitation*, 2014, 85(12), 1779–1789.
- [39] Bouwens, A., Binnekade, J. M., Kuiper, M. A., et al.: Prognosis of coma after therapeutic hypothermia: a prospective cohort study. *Ann. Neurol.*, 2012, 71(2), 206–212.
- [40] Legriël, S., Hilly-Ginoux, J., Resche-Rigon, M., et al.: Prognostic value of electrographic postanoxic status epilepticus in comatose cardiac-arrest survivors in the therapeutic hypothermia era. *Resuscitation*, 2013, 84(3), 343–350.
- [41] Rossetti, A. O., Oddo, M., Logroscino, G., et al.: Prognostication after cardiac arrest and hypothermia: a prospective study. *Ann. Neurol.*, 2010, 67(3), 301–307.
- [42] Spaulding, C. M., Joly, L. M., Rosenberg, A., et al.: Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 336(23), 1629–1633.
- [43] Kern, K. B., Lotun, K., Patel, N., et al.: Outcomes of comatose cardiac arrest survivors with and without ST-segment elevation myocardial infarction: importance of coronary angiography. *JACC Cardiovasc. Interv.*, 2015, 8(8), 1031–1040.
- [44] Knäfelj, R., Radsel, P., Ploj, T., et al.: Primary percutaneous coronary intervention and mild induced hypothermia in comatose survivors of ventricular fibrillation with ST-elevation acute myocardial infarction. *Resuscitation*, 2007, 74(2), 227–234.

- [45] Kern, K. B., Rahman, O.: Emergent percutaneous coronary intervention for resuscitated victims of out-of-hospital cardiac arrest. *Catheter Cardiovasc. Interv.*, 2010, 754(4), 616–624.
- [46] Anyfantakis, Z. A., Baron, G., Aubry, P., et al.: Acute coronary angiographic findings in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Am. Heart J.*, 2009, 157(2), 312–318.
- [47] Radsel, P., Knafelj, R., Kocjancic, S., et al.: Angiographic characteristics of coronary disease and postresuscitation electrocardiograms in patients with aborted cardiac arrest outside a hospital. *Am. J. Cardiol.*, 2011, 108(5), 634–638.
- [48] Noc, M., Fajadet, J., Lassen, J. F., et al.: Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)/Stent for Life (SFL) groups. *EuroIntervention*, 2014, 10(1), 31–37.
- [49] Nolan, J. P., 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.

(Zima Endre dr.,
Budapest, Városmajor u. 68., 1122
e-mail: zima.endre@gmail.com)

A Markusovszky Lajos Alapítvány Kuratóriuma
és az Akadémiai Kiadó

meghívja Önt

az Orvosi Hetilap Szerkesztőbizottságának és
Szerkesztőségének hagyományos évi
Markusovszky Lajos-emlékülésére.

Időpont: 2016. május 4. (szerda) 10:30

Helyszín: az Aesculap Akadémia konferenciaterme
(Budapest XI., Halmi u. 20–22. – Tétényi út 12–16. sarok)

Az ünnepségre szeretettel várjuk!

Kérjük, jelezze részvételi szándékát Budai Editnél az edit.budai@akademai.hu e-mail címen.

Program:

**Az Orvosi Hetilap – Markusovszky Lajos Alapítvány
és a Dr. Fehér János Emlékére Alapítvány
2016. évi kitüntetései ünnepélyes átadása**

- „Orvosi Hetilap Markusovszky Lajos-emlékérem”
- „Orvosi Hetilap Markusovszky Lajos-díj”
- Referensek munkájának elismerése
- „Dr. Fehér János Emlékére Alapítvány-díj” átadása
és a díjazottak előadásai

Markusovszky Lajos-emlékelőadás

Prof. Dr. Czuriga István:

A cardiovascularis prevenció egységes szemlélete

Fogadás