

Korszerű postresuscitációs betegellátás



Dr. Nagy Gergely György

Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház és Egyetemi Oktatókórház

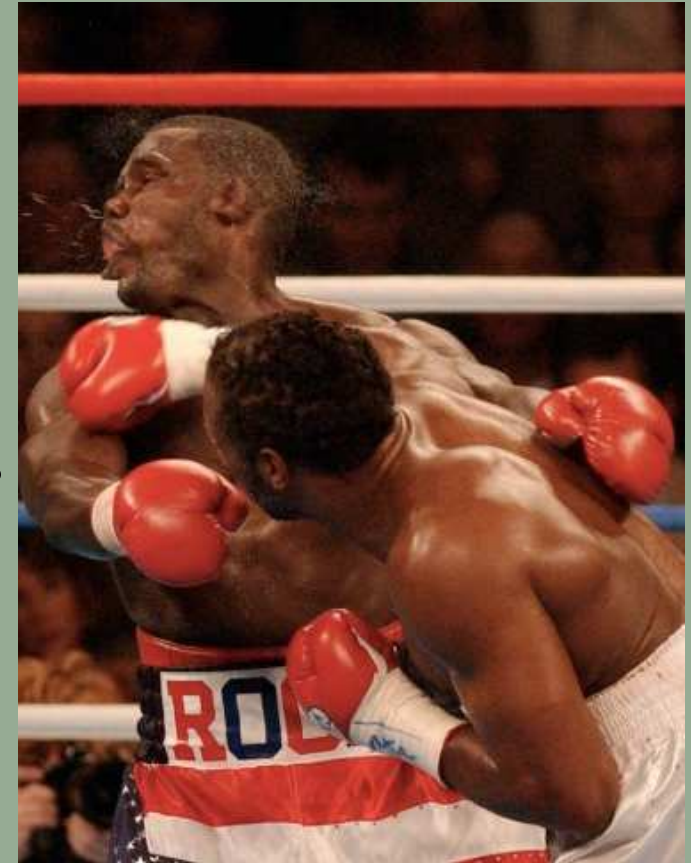
I. sz. Belgyógyászat – Kardiológiai Osztály, Invazív Kardiológiai és Vascularis Centrum

Az újraélesztés során fellépő pathológiás folyamatok

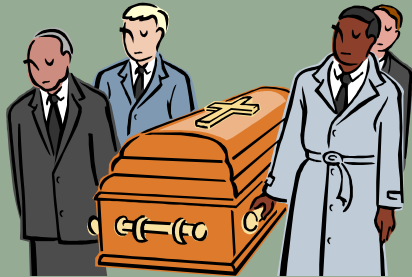
A resuscitatio az egyik legkomolyabb inzultus, amit az emberi szervezet elszenvedhet („knockout”)!

A postresuscitációs syndroma („post cardiac arrest syndorme”):

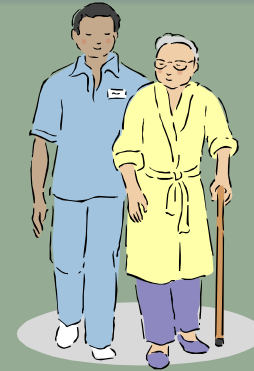
- Postresuscitációs agykárosodás
 - károsodott cerebrovascularis autoregulatio
 - agyoedema
 - postischaemiás neurodegeneratio
- Postresuscitációs myocardium dysfunctio
 - myocardium stunning (globalis hypokinesis)
 - acut coronaria syndroma
- Szisztémás ischaemiás-reperfusiós károsodás
 - SIRS
 - globális szöveti hypoxia
 - károsodott vascularis autoregulatio
 - procoagulans aktivitás fokozódása
 - mellékvesekéreg-elégtelenség stb.
- Halálhoz vezető kórok persistálása



A komplex postresuscitációs ellátás



Kimenetel



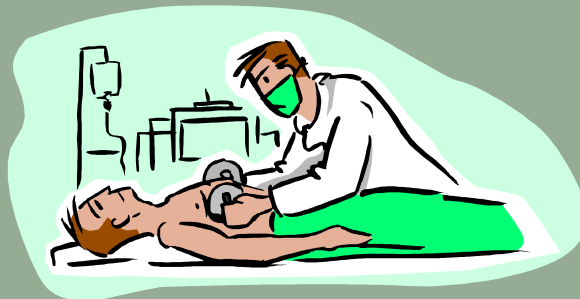
Therápia

**Terápiás hypothermia
Célérték-orientált kezelés**

- haemodinamikai
- respiratorikus
- metabolikus
- neurológiai

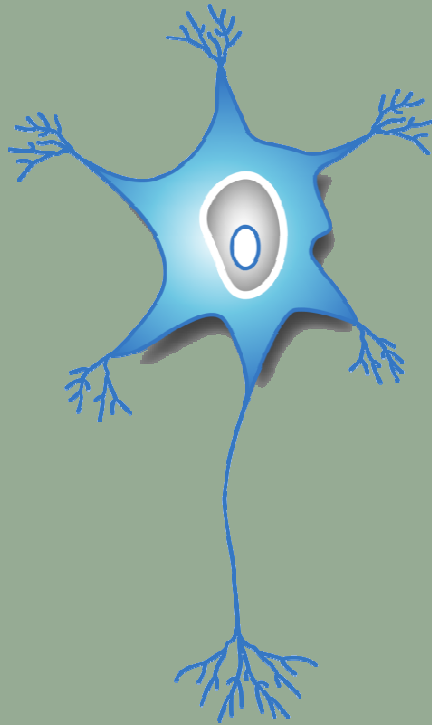
Coronaria revascularisatio

Monitorozás

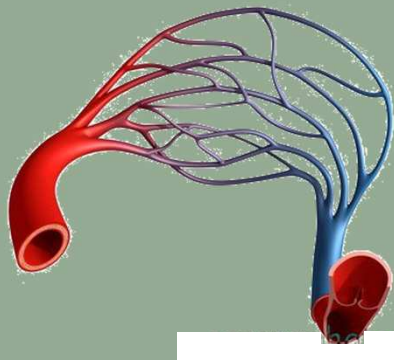


Diagnosztika

Az agykárosodás pathomechanizmusa



- Neuronális károsodás
 - energiaraktárak kiürülése
 - mitochondriális diszfunkció
 - membránkárosodás
 - intracelluláris acidosis, calcium túlterhelés
 - cytotoxicus oedema
 - spontán depolarizációk, epileptiform aktivitás
 - reperfúziós szabadgyök károsodás
 - neuro-excitotoxicitás
 - immunválasz, neuroinflammáció
 - agyi hyperthermia, „thermopooling”
 - necrosis – apoptosis

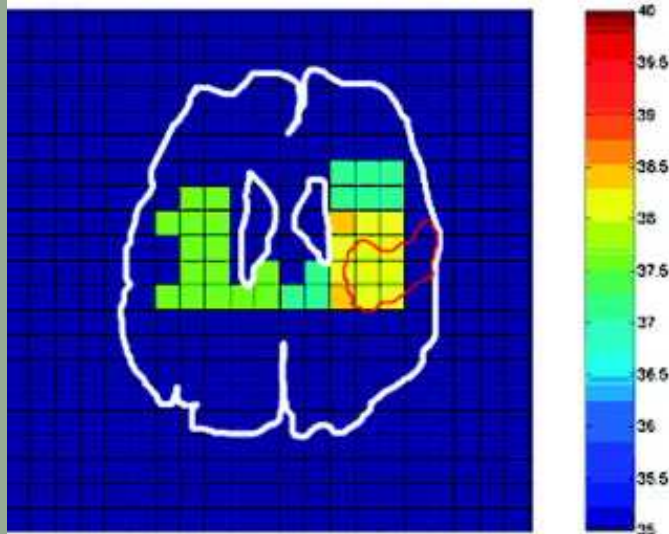
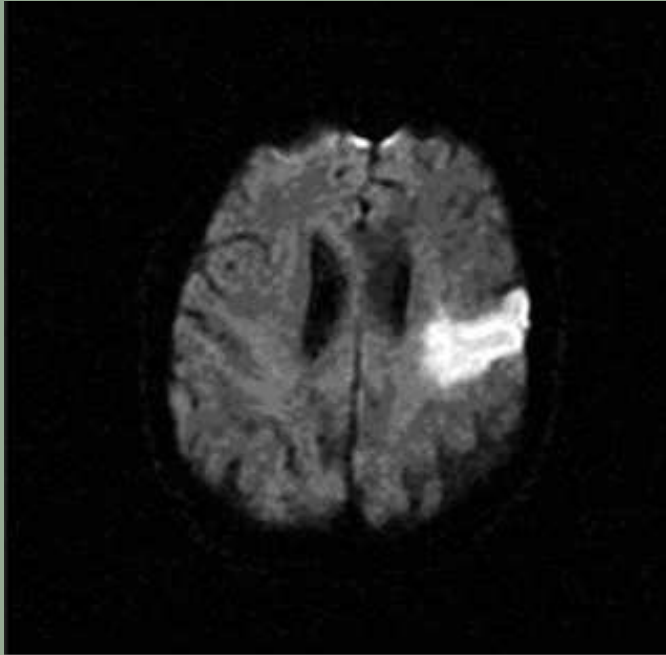


- Vér-agy-gát és kapilláris károsodás
 - vascularis autoreguláció károsodása
 - thromboticus microangiopathia
 - fokozott vér-agy-gát permeabilitás
 - vasogen agyoedema
 - intracranialis nyomásfokozódás

Idő

72 óra

Cerebralis hyperthermia, „thermopooling”



- A cerebralis hőmérséklet egészségesekben is magasabb, mint a maghőmérséklet
- Neurológiai károsodás során ez további 0.1-2.0 °C-kal növekszik
- Cerebrális hyperthermia oka agykárosodásban
 - celluláris hyperaktivitás
 - neuroinflammáció
 - szabadgyökök képződése
 - hőcsapda kialakulás agyödema miatt
- A hyperthermia elsősorban a még életképes területeket érinti!
- Circulus vitiosusként működik, láz esetén káros hatása fokozódik

Resuscitációt követő kontrollált hypothermia

- 1940': próbálkozások hypothermiával szívsebészetben és agykárosodásban
- 1990': kedvező állatkísérletes eredmények, majd kivitelezhetőségi tanulmányok
- 2002: "landmark" randomizált tanulmányok (New England Journal of Medicine)

Szerző	Év	Betegszám		Túlélés		Kedvező kimenetel	
		HT	NT	HT (%)	NT (%)	HT (%)	NT (%)
Sterz et al.	2002	136	137	55	41	55	39
Bernard et al.	2002	43	34	49	32	49	26
Arrich et al.	2007	123	462	58	32	46	32
Belliard et al.	2007	36	32	56	36	41	17
Busch et al.	2006	34	27	59	32	41	26
Oddo et al.	2006	54	55	51	37	47	20
Schefold et al.	2009	31	31	70	70	61	19
Sunde et al.	2007	58	61	56	31	56	26

2005: American College of Cardiology újraélesztés után comatosus betegek számára kezelési irányelvként fogadta el a hypothermiát

Szakmai ajánlások...

- International Liaison Committee on Resuscitation 2003, 2005, 2010
- American Heart Association 2005, 2010
- **European Resuscitation Council** 2010, 2015
- National Institute of Health and Clinical Excellence 2010
- Australian Resuscitation Council 2010
- New Zealand Resuscitation Council 2010
- Japanese Resuscitation Council 2010
- Heart and Stroke Foundation of Canada 2010

Mind kórházi, mind kórházon kívüli újraélesztés után comatosus maradt betegek számára kezelési irányelvként fogadják el a therápiás hypothermiát a kiindulási szívritmustól függetlenül.

**Kamrafibrilláció esetén I. szintű evidencia
Egyéb ritmus esetén II-b szintű evidencia**

A Nielsen-tanulmány

Paradigma váltás a küszöbön?



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

A study design:

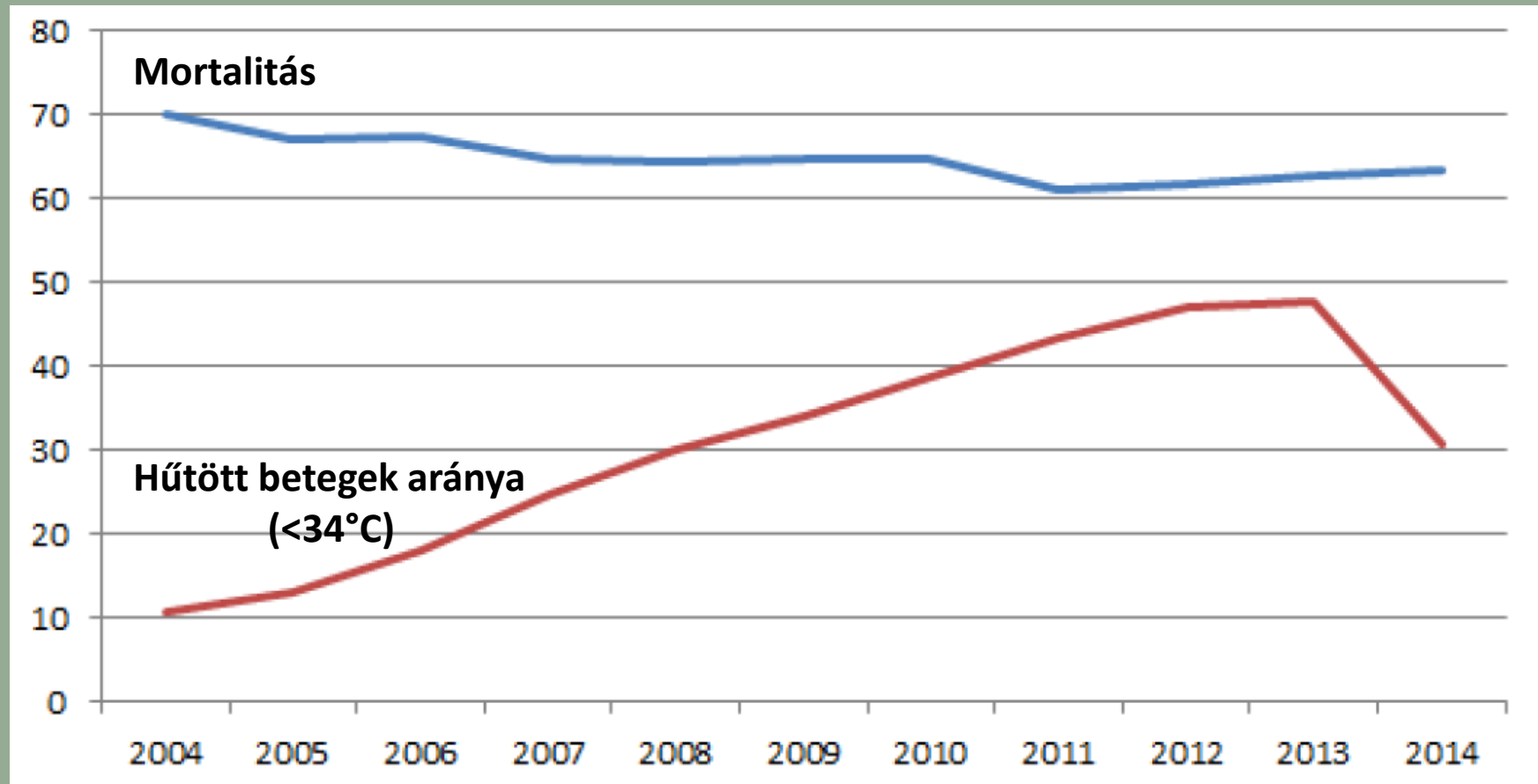
- prospektív, randomizált, multicentrikus vizsgálat,
- 939 resuscitált beteg,
- 33 °C versus 36 °C a hűtési fázisban,
- kontrollált normothermia fenntartása a visszamelegítés után.

Kimenetel, eredmények	33 °C	36 °C	p-érték
Bevont betegek száma	473	466	
Mortalitás (180 nap után)	226 (48%)	220 (47%)	0.92
Mortalitás (a study végpontján)	235 (50%)	225 (48%)	0.51
CPC 3-5 (coma, agyhalál, súlyos deficit)	251 (54%)	242 (52%)	0.78
CPC 1 („jó” neurológiai kimenetel)	195 (42%)	183 (39%)	≈ 0.85

Konklúziók:

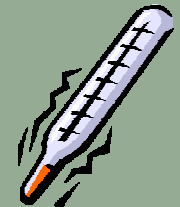
- a 33 °C fokra történő hűtés a 36 °C fokkal szemben nem jobb eredményű,
- a láz elkerülése markáns szerepet kaphat a kimenetelben,
- a hangsúly a célérték-orientált kezelés irányába tolódik el!

Mi akkor az igazság???



- A terápiás hypothermia továbbra is javasolt
- Minél hosszabb a “no-flow”, annál alacsonyabb legyen a célhőmérséklet (32-34°C)

Neuroprotectív mechanizmusok hypothermia során



32-36 °C



Szabadgyök
képződés ↓

Metabolizmus,
O₂-felhasználás,
CO₂-termelés ↓

Excitotoxicitás,
celluláris calcium
influx ↓

Mitokondrium
diszfunkció ↓

Agyi
„thermopooling” ↓

Epileptiform
aktivitás ↓

Apoptosis,
calpain-mediált
proteolysis ↓

Neuroinflammáció ↓

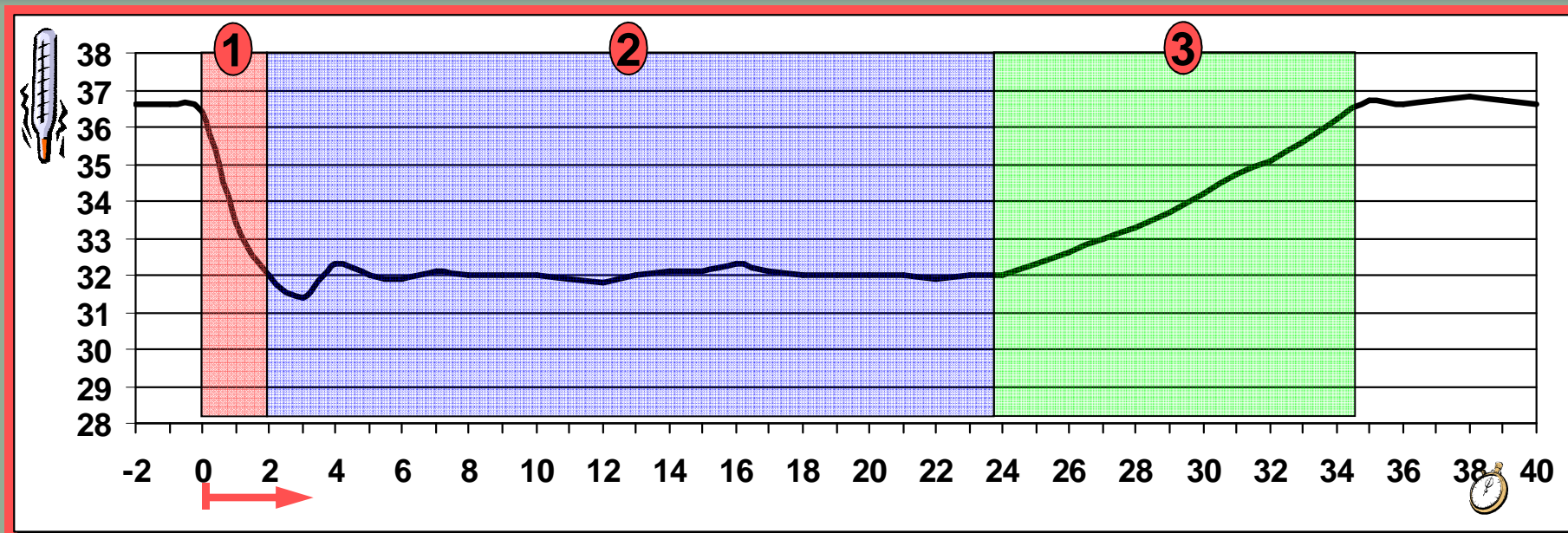
Sejtmembrán
permeabilitás,
agyoedema ↓

Microthrombus
képződés,
procoagulatio ↓

Vér-agy gát
permeabilitás,
agyoedema ↓

Vascularis
permeabilitás,
agyoedema ↓

A hypothermia három fázisa



1 Indukció

Kb. 3-4 °C/h sebességgel
 Célhőmérséklet: 32-36 °C
 Célérték orientált kezelés
 Hypovolaemia hajlam
 K^+ , Mg^{2+} , PO_4^{3-} csökken
 Inzulin érzékenység csökken
 Hyperglycaemia hajlam
 Gyakori respirátor állítás

2 Fenntartás

Max.0.2-0.5 °C fluktuáció
 Kb. 24 óra időtartam
 Célérték orientált kezelés
 Szelektív GI dekontamináció
 Haemocultura
 Antibiotikus profilaxis
 Ritkán haemodialysis

3 Visszamelegítés

Lassan, 0.2-0.5 °C/h
 Hyperkalaemia hajlam
 Inzulin érzékenység nő
 Hypoglycaemia hajlam
 Kontrollált normothermia

Az indukció



- Hűtés
- Szedálás és analgesia
- Didergés, reszketés megszüntetése
- Célérték-orientált szervtámogatás

A hűtés



- Non-invazív technikák

- testfelszín hűtése (jéggel, hidegvizes ruhával stb.)
- testfelszín hűtése víz- vagy légáramoltatásos rendszerekkel
- nasopharyngealis perfluorocarbon hűtés
- „hűtősapka” gyermekeknek

- „Semi-invazív” technikák

- jéghideg intravascularis krisztalloid oldat (30-40 ml/kg)
- gyomor hűtése jeges folyadékkal
- húgyhólyag hűtése jeges folyadékkal
- folyadék lélegeztetés hőmérséklet kontrollált perfluorocarbonnal

- Invazív technikák

- endovascularis hűtő katéterek
- extracorporalis hűtés veno-venosus haemodialysissel
- extracorporalis hűtés szívmotorral

Felszíni hűtés vízáramoltatásos rendszerrel



Jellemzők

- 1.0-3.5 °C/h hűtési sebesség
- számos modell létezik, több gyártótól (pl. Philips)
- hőmérséklet kontrollált, hypothermia fenntartására, melegítésre is jó
- drága, nem portábilis

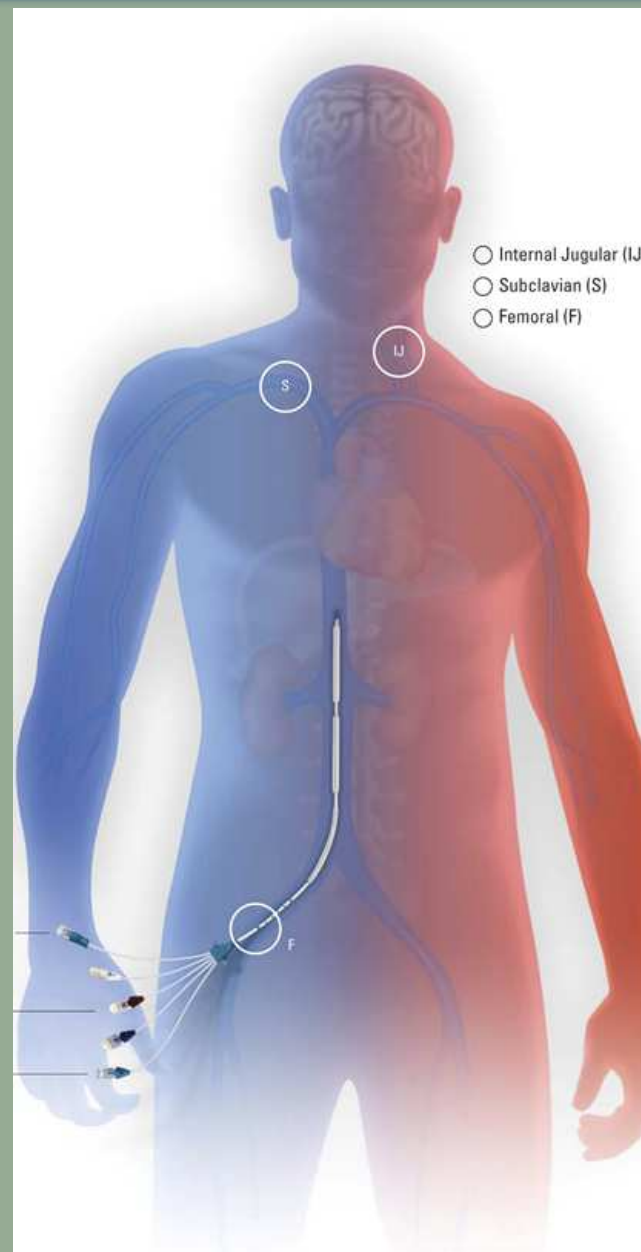
Endovascularis hűtés



Jellemzők

- akár 4.0-5.0 °C/h hűtési sebesség, nagyon effektív, pontos (0.2 °C)
- számos modell létezik, több gyártótól (pl. Philips)
- integrált hőmérséklet sensor, hőmérséklet kontrollált, melegítésre is jó
- drága, nem portábilis, invazív

Endovascularis hűtés saját gyakorlatban



Endovascularis hűtési technológia



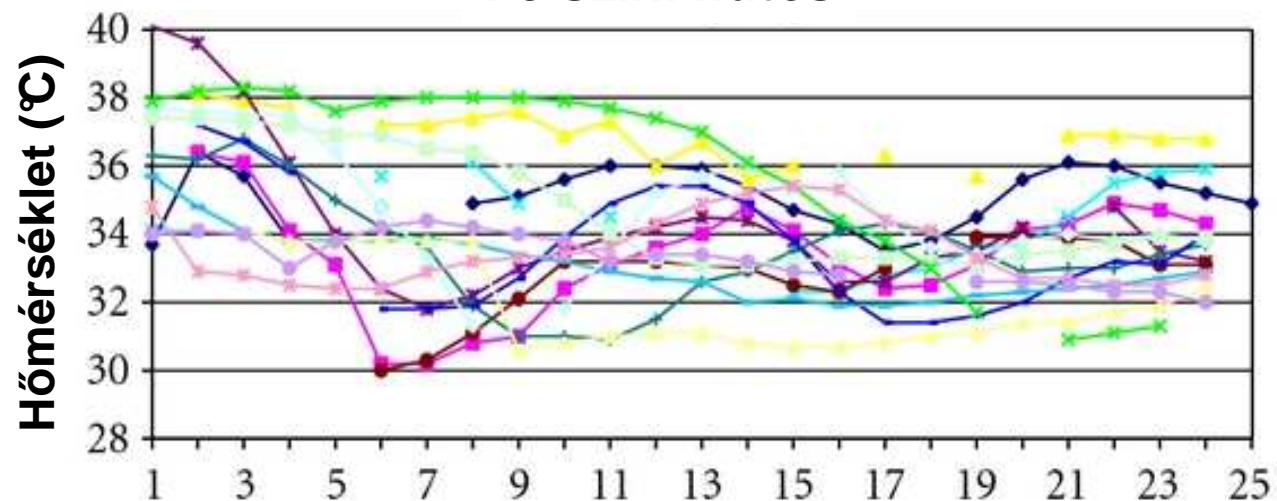
a



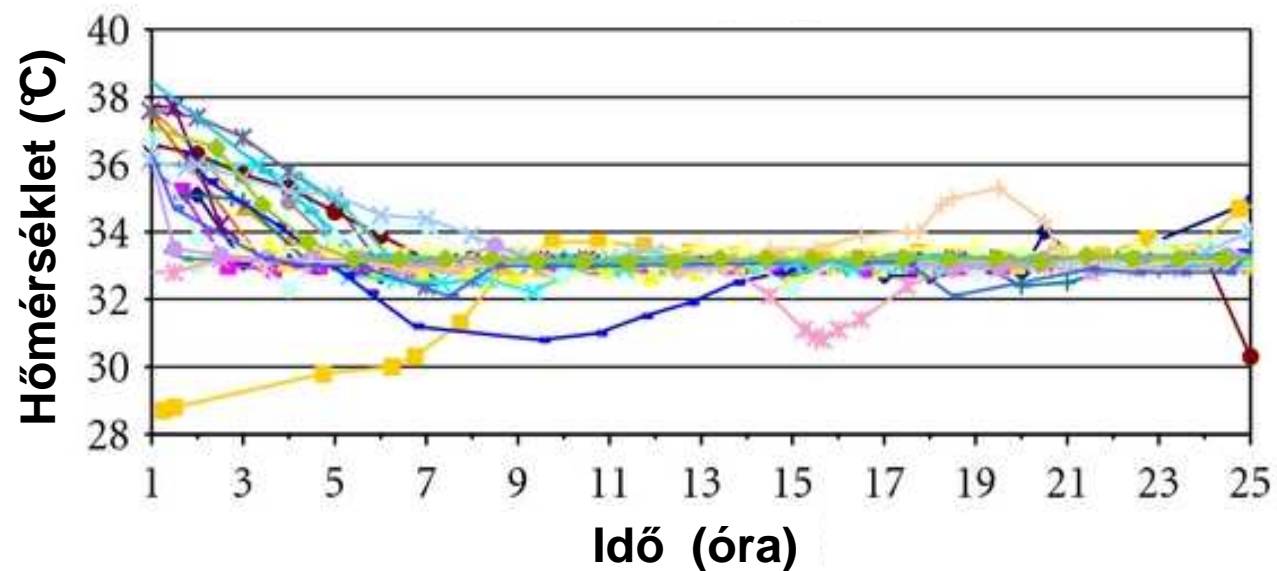
b

Melyik tűnik a hatékonyabbnak?

Felszíni hűtés



Endovascularis hűtés



Extracorporalis hűtés



Jellemzők

- nagyon gyors hűtés (3-5 °C/h)
- folyadék- és salakanyag eltávolítás is lehetséges
- elsősorban veseelégteleneknél használjuk

Szedálás és analgesia hypothermia során

Az „ideális” szer:

- anticonvulsív hatású
- csökkenti a cerebralis metabolikus rátát
- csökkenti az intracraniális nyomást
- neuroprotektív
- nem toxikus
- nem akkumulálódik
- eliminációját hypothermia nem befolyásolja



Nincs tökéletes szer

kb. 60 % midazolamot használ

kb. 30 % propofolt használ

Gyógyszer	Előny	Hátrány
Midazolam	jó anticonvulsív effektivitás csekély cardialis hatás	5-szörös plasma cc. emelkedés lassú metabolismus (CYP3A) csökkent excretio (insuff. renalis)
Propofol	nem akkumulálódik gyorsan eliminálódik	gyakoribb a propofol infúziós sy. erélyes cardiodepresszív hatás
Fentanyl	olcsóbb, könnyen elérhető	3.7-szer lassabb clearance
Remifentanil	nagyon gyorsan eliminálódik	drága, nem mindenhol elérhető

A reszketés megelőzése hypothermia során

Miért káros a didergés?

- fokozza a szervezet oxigén igényét
- növeli az intracraniális nyomást
- rontja az agyi oxigenizációt
- megnyújtja a hűtési időt
- megszünteti a hypotermia protektív hatását

Bedside Shivering Assessment Scale	
0	nincs reszketés
1	nyaki, mellkasi lokalizáció, EKG
2	felső végtagot is érinti
3	generalizált reszketés

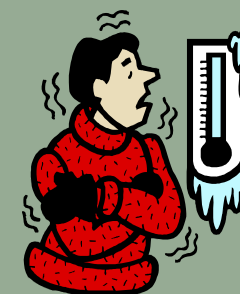
Megelőzésére, kezelésére alkalmas gyógyszerek:

- paracetamol (500-1000 mg 4-6 óránként)
- buspirone (30 mg 8 óránként)
- MgSO₄ (0.5-1.0 g/h)
- dexmedetomidine (0.2-1.5 µg/kg/min)
- opioidok
 - meperidine 50-100 mg
 - fentanyl 25 µg/h
- propofol (50-75 µg/kg/min)
- izomrelaxáns (lehetőleg cisatracurium)

BSAS 0

BSAS 1-2

BSAS 3



A fenntartás



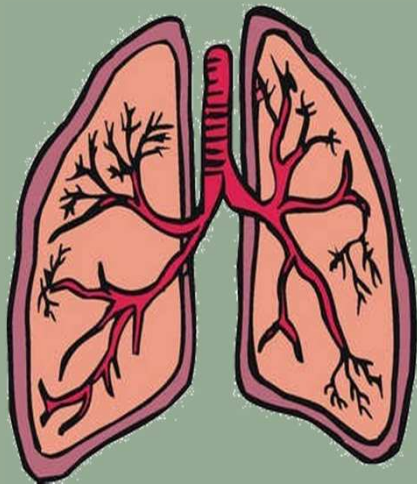
- Célérték-orientált szervtámogatás
- Oki és szupportív therápia, infekció aktív keresése
- Monitorizálás (EEG, BIS, TOF, TCD + rutin módszerek)
- Család pszichotherápiája

A visszamelegítés



- NEM kevésbé fontos mint az indukció!!!!
- Lassan történjen (0.2-0.5 C°/ h)
- Kontrollált normothermia agresszív fenntartása
- Szedálás óvatos függesztése, táplálás, szupportáció...

Célérték-orientált postresuscitációs kezelés I. (respiratorikus támogatás)

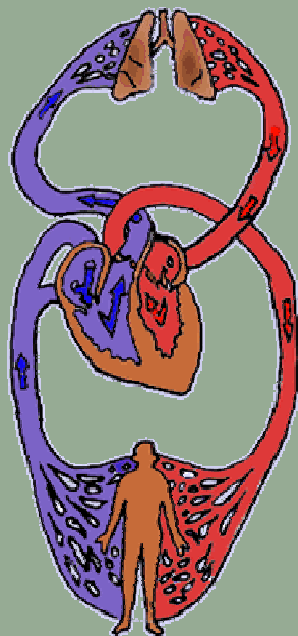


Paraméter	Célérték	Therápia
S_aO_2	94-98 %	PEEP Oxigén koncentráció (F_iO_2)
P_aO_2	75-100 Hgmm	Légzésszám
P_aCO_2	35-45 Hgmm	Légzési térfogat (V_t) Szedálás
V_t	6-8 ml/kg	Relaxálás
P_{plato}	$< 30 H_2O_{cm}$	EVLW csökkentése CO növelése

Postresuscitációs sajátosságok:

- Hypoxia → szekunder szervkárosodás, „rearrest”
- Hyperoxia → szabadgyök képződés, reperfúziós károsodás
- Hypocapnia → agyi vasoconstrictio, agyi ischaemia
→ respiratorikus alkalosis, csökkent DO_2 („hypoxia”)
- Hypercapnia → agyi vasodilatáció, agyoedema fokozódása

Célérték-orientált postresuscitációs kezelés II. (haemodinamikai támogatás)

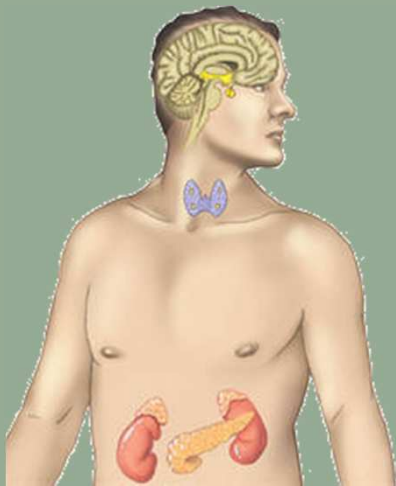


Paraméter	Célérték	Therápia
RR	mint korábban	Volumenexpansio Volumenreductio
MAP	70-80 Hgmm	Diureticum
HR	≈ 40-60/min	Szimpatomimetikum Pacemaker
CVP	8-12 Hgmm	Antiarrhythmiás kezelés
Óradiuresis	0.5 ml/kg/h	Vasodilatátor Intraaortikus ballonpumpa

Postresuscitációs sajátosságok:

- Károsodik az agyi vasoreguláció → magasabb MAP az agyi perfúzióhoz
- Diastolés dysfunctio → magasabb CVP a preload-hoz
- Systolés dysfunctio – stunning → kritikus coronaria perfúziós viszonyok

Célérték-orientált postresuscitációs kezelés III. (metabolikus támogatás és globális szervperfúzió)



Paraméter	Célérték	Therápia
Maghőmérséklet	32-36 °C	Antipyreticum - szedatívum Fizikális hűtés
Glükóz	≈ 10 mmol/l	Glükóz
Ionok (Na, K, Mg)	normál felső	Inzulin Ionpótlás
Kortizol	ex iuvantibus...	Kortikoszteroid



Paraméter	Célérték	Therápia
pH	7.35-7.45	Fenti kezelések... NaHCO ₃ Transzfúzió
BE	-2-2 mmol/l	
Laktát	< 4 mmol/l	
S _{cv} O ₂	> 70%	

Mi hiányzik általában a cél-orientált kezelésből?

Célérték-orientált neurointenzív terápia

A patológiás neurológiai folyamatok monitorozása és kezelése

- **Cerebrális perfúzió (CP) csökken, heterogén**
 - Okai: shock, agyoedema, magas ICP, microthrombosisok, kóros autoreguláció
 - Teendő: CPP-orientált kezelés
 - Terápiás lehetőségek: MAP emelés, hyperoxigenizáció, haemodilúció, vasodilatáció
- **Epilepsiás convulsiók, myoclonus, status epilepticus**
 - Okai: globális neuron- és gliakárosodás, excitotoxicitás, membránkárosodás
 - Teendő: anticonvulsív-antiepilepticus kezelés
 - Terápiás lehetőségek: szedálás, antiepilepticumok (propofol, BZD, barbiturát stb.)
- **Cerebrális microcirculatio (CMC), oxigenizáció károsodása**
 - Okai: vér-agy gát károsodás, agyoedema, microthrombosisok, shock
 - Teendő: CMC-orientált ($P_{bt}O_2$ -, $S_{jv}O_2$ -orientált) kezelés
 - Terápiás lehetőségek: eubárikus hyperoxigenizáció, CO-CPP emelése, ICP csökkentés
- **Intracraniális nyomás (ICP) fokozódása, agyoedema**
 - Okai: vér-agy gát károsodás, neuroinflammáció, kóros autoreguláció
 - Teendő: ICP orientált kezelés
 - Terápiás lehetőségek: hyperventilláció, „dehydrálás”, kamradrain, dekompreszió

A terápiát meghatározó monitorozási lehetőségek

Paraméter	Monitorozási lehetőség	
	„Gold standard”	Alternatív vagy semi-invazív eljárás
Cerebrális perfúziós nyomás	MAP - CVP vagy MAP - ICP	TCD agyi vérátáramlási index (CBFI)
Cerebrális microcirculatio Cerebrális perfúzió Agyi oxigenizáció	ISCUS flex agyi microdialysis <ul style="list-style-type: none"> • laktát / pyruvát • glükóz • glutamát Bulbus jugularis oximetria <ul style="list-style-type: none"> • $S_{jv}O_2$, $S_{cv}O_2 - S_{jv}O_2$ • agyi oxigén extrakciós ráta • CeVOX 	NIRS
Elektromos tevékenység Epilepsia	21-csatornás EEG	Amplitudó integrált EEG (aEEG)
Intracraniális nyomás	Intraventricularis manométer Intraparenchymás manométer Subduralis manométer Epiduralis manométer	Transcraniális Doppler UH <ul style="list-style-type: none"> • max. systolés áramlási sebesség • max. diastolés áramlási sebesség • pulzatilitási index Nervus opticus hüvely vastagsága Retrográd transjugularis ICP mérés <ul style="list-style-type: none"> • centrális vénás kanüllel • pressure wire-rel

Coronarographia hirtelen szívhalált követően

STEMI esetén

- azonnal -



European Heart Journal (2012) 33, 2569–2619
doi:10.1093/eurheartj/ehs215

ESC GUIDELINES

ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation

Immediate angiography with a view to primary PCI is recommended in patients with resuscitated cardiac arrest whose ECG shows STEMI.

I

B

Immediate angiography with a view to primary PCI should be considered in survivors of cardiac arrest without diagnostic ECG ST-segment elevation but with a high suspicion of ongoing infarction.

IIa

B

NSTEMI esetén

- 2 órán belül -



European Heart Journal (2011) 32, 2999–3054
doi:10.1093/eurheartj/ehr236

ESC GUIDELINES

ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation

Urgent coronary angiography (<2 h) is recommended in patients at very high ischaemic risk (refractory angina, with associated heart failure, life-threatening ventricular arrhythmias, or haemodynamic instability).

I

C

Saját tapasztalatok

- **A betegek negyedénél (24%) érdemben negatív EKG ellenére találtunk intervenciót igénylő coronaria elváltozást!**

 Hirtelen szívhalál után coronarographiát kell végezni!

- **A betegek 90%-ának emelkedő tendenciát mutató troponinja volt resuscitációt követően függetlenül a coronaria statustól.**

 Prediktív értéke kicsi, úgysis pozitív, ne ettől függjön a katéterezés!

- **A betegek harmadánál (35%) volt negatív a coronarographia vagy állt extracardialis eredet a rosszullét mögött.**

 Sajnos ritkán lehet katéterezés nélkül kiszűrni ezt a populációt

- **Saját adataink összhangban állnak az irodalmi adatokkal, valamint a nemzetközi trendekkel és ajánlásokkal**

Konklúziók



Egyébként jó életkilátású betegnél a resuscitációt követő 72 órában általában nem lehet és nem is szabad prognosztizálni!

Az ilyen beteg postresuscitációs kezelését maximális effektivitással, tapasztalt szakembernek kell irányítani!

A korai, célérték-orientált kezelés javítja a beteg esélyeit!

A kontrollált hypothermia továbbra is javasolt, célhőmérsékletnek a 32-36 °C fok jelölhető meg

Minél hosszabb a keringésmegállás, annál alacsonyabb célhőmérséklet fenntartása javasolt

Primer szívhalál vagy tisztázatlan aetiológia esetén indokolt a coronarographia elvégzése!

Sem az EKG, sem a troponin nem megbízható az acut coronaria syndroma kizárására, el kell végezni a szívkatéterezést!