

Terapeutická hypotermie po srdeční zástavě: proč a na jak dlouho? – editorial

J. Bělohávek, O. Šmíd

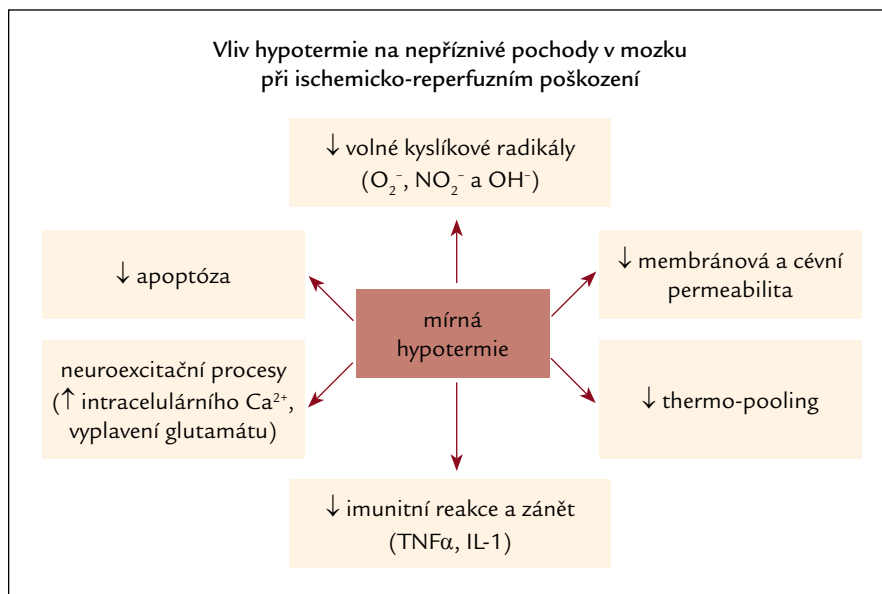
II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

Sýkora R et al. Terapeutická hypotermie po srdeční zástavě na 12 hodin: Karlovy Vary 2006–2009. *Vnitř Lék* 2011; 57(1): 72–77.

Srdeční zástava je významný celospolečenský problém. Cílem péče o nemocné po srdeční zástavě je dosažení kvalitního přežití, tedy zabránění nevratným orgánovým poškozením, především poškození mozkových funkcí. Komplex péče o pacienta se srdeční zástavou zahrnuje základní neodkladnou resuscitaci, rozšířenou resuscitaci a poresuscitační péči. Každá z uvedených fází je pro další osud pacienta stejně klíčová a zaváhání či chyba v péči o resuscitovaného pacienta nebo pacienta s úspěšným obnovením oběhu může mít bezprostřední důsledky na jeho osud. Často i přes optimální provedení všech jmenovaných postupů je prognóza pacientů stížených náhlou zástavou oběhu nepříznivá (z pacientů resuscitovaných záchrannou službou přežívá 5–15 %, resp. 8–40 % z těch, u kterých je prvním zachyceným rytmem komorová fibrilace). Např. v Praze v roce 2008 bylo záchrannou službou resuscitováno 493 nemocných, obnovení oběhu bylo dosaženo v 56 % případů, příhodu přežilo 43 % a domů bylo s příznivým neurologickým výsledkem propuštěno 15 % postižených [1]. Taková je realita, přesto není prognóza pacientů se srdeční zástavou beznadějná a správný a koordinovaný postup všech zúčastněných složek, tedy laických záchránců, personálu tísňových linek, záchranných slu-

žeb i zdravotníků v nemocničních zařízeních může naději pacienta na přežití významně zvýšit. Obdobně může zlepšit prognózu resuscitovaných důkladný trénink a implementace protokolů léčby [2–4]. Každá smysluplná intervence, která by prognózu resuscitovaných zlepšila, tak má být řádně v klinické praxi otestována a zhodnocena. V tomto kontextu je pak zajímavé, až zarážející, jak relativně málo důkazů máme pro využití některých rutinně indikovaných terapeutických intervencí po srdeční zástavě: není jednoznačné, jakým ventilačním režimem je vhodné pacienta ventilovat, jak moc (či málo – hyperoxygenace škodí) kyslíku použít, zda a jak optimalizovat hemodynamiku (i.v. tekutiny nemají žádné jasné opodstatnění, nicméně se zdá, že chladný fyziologický roztok nebo Ringer laktát v rámci indukce mírné hypotermie jsou dobře tolerovány a možná i hemodynamiku příznivě ovlivňují) – tedy, z podstaty věci lze usuzovat na vhodnost hemodynamické podpory zachováající dostatečnou orgánovou perfuzi, nejsou dostatečná data pro použití jednotlivých inotropik a vazopresorů a jejich „koktejlů“, stejně jako nejsou dostatečná data pro použití antiarytmik u trvajících ROSC (return of spontaneous circulation), není jasné, zda sofistikované mechanické podpůrné systémy zlep-

šují prognózu pacientů po ROSC s kardiovaskulární dysfunkcí, není jasné, zda preventivní podání antiepileptik nějak ovlivní osud (včetně neurologického) po zástavě, a tak snad jen snížení hyperglykemie (ale bez hypoglykemických příhod!) a mírná terapeutická hypotermie má v poresuscitační péči silnější důkazy pro své využití [5]. Terapeutická hypotermie s cílovou teplotou 32–34 °C by tak měla být indikována u všech pacientů po srdeční zástavě setrvávajících v komatu (ať již byl iniciální rytmus fibrilace komor, nebo jiný), u kterých se podaří obnovit spontánní oběh nebo je úspěšně implantována dočasná orgánová podpora/náhrada (např. ECMO – extrakorporální membránová oxygenace), kteří nemají jednoznačnou kontraindikaci hypotermie (nezvladatelný šokový stav, aktivní krvácení, recidivující hemodynamicky kompromitující arytmie), a přitom je třeba mít na paměti, že hlavním předpokladem úspěšného výsledku (tj. přežití s příznivým neurologickým výsledkem) je především minimalizace časových prodlev, kvalitní resuscitace, komplexní intenzivní péče a léčba vyvolávající příčiny zástavy. Včasně zahájení hypotermie a pravděpodobně i co nejrychlejší dosažení cílové tělesné teploty pak pravděpodobnělepší nejen neurologický výsledek, ale i přežití pacienta po obě-



Obr. Schematicky zobrazený vliv hypotermie na nepříznivé pochody v mozku při ischemicko-reperfučním poškození. Hypotermie všechny uvedené procesy tlumí nebo zpomaluje.

hové zástavě [5,6]. Navíc, celá situace je ještě komplikována faktem, že použití hypotermie ztěžuje orientaci v individuálním odhadu prognózy pacienta [7,8], takže jakékoli prognostické odhady v časných fázích léčby jsou zcela nespolehlivé, a to v obou směrech, tedy jak šance na příznivý, tak nepříznivý výsledek.

Protektivní působení mírné hypotermie je multifaktoriální, ovlivňuje příznivě řadu škodlivých procesů a tyto příznivé účinky jsou pravděpodobně zodpovědné za prospěšný vliv hypotermie [9].

Patofyziologický podklad neuroprotektivního účinku mírné terapeutické hypotermie

Je tradováno, že neuroprotektivní vliv hypotermie je podmíněn zpomalením metabolických procesů v mozku, což vede ke snížení potřeby glukózy a kyslíku. Platí, že na každé snížení tělesné teploty o 1°C dochází ke snížení mozkového metabolismu o 5–7% [10,11], nicméně protektivní účinky se zdají být podstatně vyšší, než lze vysvětlit právě jen poklesem metabolismu. V posledních letech jsou tak bedlivě studovány destruktivní procesy v neuronech a ostatních mozkových buňkách spojené s ischemií a reperfuzí.

Apoptóza. Ischemické buňky mohou znekrotizovat nebo si plně či částečně obnovit své funkce anebo nastoupit cestu programované buněčné smrti, apoptózy. Rozvoj a regulace apoptózy je spojena s aktivací kaspázových enzymatických systémů [12–14] a řada studií potvrdila příznivý vliv hypotermie na buněčné poškození způsobené apoptózou. Zdá se, že vliv je podmíněn inhibicí kaspázové aktivity a mitochondriální dysfunkce [14]. Tyto procesy probíhají až do období 48 hod po poškození mozku, což může vysvětlit příznivý vliv hypotermie, i když je zahájena delší dobu po zástavě.

Neuroexcitační kaskáda. Během mozkové ischemie a reperfuze probíhá řada škodlivých neuroexcitačních procesů, které jsou pravděpodobně hypotermií zlepšovány [15], zejména ovlivněním vstupu kalciových iontů do buněk. Při přerušení dodávky kyslíku do mozku se velmi rychle vyčerpají zásoby vysokoenergetických fosfátů, jako je ATP a fosfokreatin [11]. Odbourání ATP a kompenzační aktivace anaerobní glykolýzy vede ke zvýšení anorganického fosfátu, laktátu a H⁺ iontů, což vede k intra- i extracelulární acidóze. Energetické vyčerpání dále vede k selhání ATP-dependent-

ních Na⁺-K⁺ pump a kaliových, sodíkových a kalciových kanálů, což způsobí ztrátu sodíkového gradientu a influx kalcia do buňky. Nedostatek ATP dále zhoršuje odstraňování kalcia z buňky, a vede tak ke hromadění intracelulárního Ca²⁺ [16]. Přebytek kalcia způsobuje mitochondriální dysfunkci, aktivaci řady intracelulárních enzymatických systémů (kináz a proteáz) a indukci časných genů. Dalším důležitým důsledkem depolarizace neuronálních membrán je uvolnění značného množství excitačního neurotransmiteru glutamátu do extracelulárního prostoru [16], přitom za normálních podmínek jsou neurony vystaveny glutamátu jen ve velmi krátkých časových obdobích a v malém množství. Absorpce tohoto nadbytku glutamátu je opět ATP dependentní, což při nedostatku ATP vede k dalšímu zhoršování stavu a bludnému kruhu „excitotoxické kaskády“. Ta udržuje neurony v permanentní hyperexcitabilitě a způsobuje další buněčné poškození a smrt. I poté, co se dostanou hladiny glutamátu k normě, aktivace glutamátových receptorů přetrvává a je považována za významný mediátor mozkové buněčné smrti [15]. Řada zvířecích experimentů prokázala, že hypotermie zlepšuje iontovou homeostázu a blokuje nebo zpomaluje mnoho z těchto neuroexcitačních procesů [17–22].

Imunitní odpověď a zánět. Ischemicko-reperfuční poškození také aktivuje zánětové a imunologické reakce, především se jedná o uvolnění pro-zánětových mediátorů TNF-α a interleukinu-1 z astrocytů, mikroglie a endotelu. Hladiny stoupají již hodinu po reperfuzi a zůstávají zvýšené až 5 dní poté [16]. Stimulují akumulaci zánětových buněk v poškozených částech mozku a expresi adhezních molekul na leukocytech a endoteliálních buňkách. Leukocytární infiltrace vede k dalšímu buněčnému poškození fagocytózou, syntézou toxinů a další stimulaci imunitní odpovědi [15]. Bylo prokázáno ve zvířecím experimentu i klinicky, že hypotermie tyto ischemicko-reperfuční

imunitní reakce tlumí [23,24]. Stejně tak dochází k utlumení reperfuzí způsobeného poškození DNA, lipoperoxidace a produkce leukotrienů [20] a dále ke snížení produkce oxidu dusnatého (NO), který hraje v post-ischemickém mozkovém poškození jednu z klíčových rolí.

Produkce volných kyslíkových radikálů. Kyslíkové radikály O_2^- , NO_2^- a OH^- významně ovlivňují přechod buňky od poškození k nekróze [19]. Nadbytek volných kyslíkových radikálů způsobuje peroxidaci lipidů, proteinů a nukleových kyselin, která při ischemii není antioxidačními mechanismy dostatečně tlumena. Hypotermie tyto destruktivní procesy zpomaluje, čímž umožňuje endogenním antioxidačním mechanismům působit [18,19].

Membránová a cévní permeabilita a vznik edému mozku. Nepříznivý vliv mozkového edému na poškození neuronů je všeobecně známý. Ischemický inzult poškozuje hematoencefalickou bariéru, což vede k rozvoji mozkového edému a zdá se, že hypotermie tento efekt tlumí „stabilizačním účinkem“ na membrány a hematoencefalickou bariéru [25]. Ischemie a reperfuze také přímo zhoršuje fluiditu a integritu buněčných membrán a tento proces je hypotermií také tlumen [26].

Mozkový „thermo-pooling“. Tento fenomén v mozku znamená výskyt oblastí, které mají vyšší teplotu, než je centrální teplota (a to až o 2–3 °C!), což je při mozkovém poškození popsáno [27]. Je nepochybné, že hypotermie významně rozsah neurologického poškození zhoršuje, a tak oblasti s vyšší teplotou jsou k poškození ještě náchylnější. Hypotermie může tento nepříznivý fenomén tlumit [28].

Z uvedených patofyziologických mechanismů mozkového poškození a vlivu hypotermie na jejich rozvoj a útlum je patrné, že mírná hypotermie všechny tyto destruktivní mechanismy způsobené ischemií, reperfuzí a mozkovým edémem zpomaluje a tlumí, a tím působí neuroprotektivně (obr.).

Místo mírné terapeutické hypotermie v neuroprotektivním přístupu k pacientům po srdeční zástavě a doba jejího trvání

Potenciální přínos použití mírné hypotermie v klinické praxi u pacientů po srdeční zástavě s hrozícím poškozením mozku vychází z uvedených příznivých vlivů hypotermie na patofyziologické mechanismy podílející se na mozkovém poškození, a to nejen během vlastní anoxicko-ischemické fáze, tj. během zástavy oběhu, ale zejména ve fázi ischemicko-reperfuzní, tj. v časném poresuscitačním období. Navíc se zdá, že mozková ischemie může přetrvávat i několik hodin po úspěšném obnovení oběhu, přestože obsah arteriálního kyslíku je dostatečný [29]. Ve zvěřecím experimentu měla hypotermie příznivý vliv i několik hodin po zástavě, s tím ale, že čím dříve byla zahájena, tím větší protektivní vliv měla, což vyplývá z logiky celé problematiky. V klinické praxi byly prováděny pokusy s použitím mírné hypotermie (MH) od 50. let minulého století a řada menších nerandomizovaných studií prokázala možný příznivý efekt [15]. Fakt, že klinické použití hypotermie u nemocných po srdeční zástavě bylo bezpečné a v rutinní praxi dobře proveditelné, vedlo k provedení 2 randomizovaných studií publikovaných v roce 2002, které zásadně změnily celý přístup k MH a roli MH v poresuscitační péči [30,31], příznivý vliv následně potvrdily i systematické přehledy a metaanalýzy [32–34]. Přes všechna dostupná data není ještě zdaleka vše, co se týká účinků mírné hypotermie, dostatečně objasněno, a celá problematika tak vyžaduje další studie a analýzy.

Jednou ze základních otázek, kterou si kladou i autoři Sýkora a Janda v tomto čísle časopisu Vnitřní lékařství je, jak dlouho nemocné po srdeční zástavě s úspěšným ROSC v léčbě mírnou hypotermií udržovat. Jak vyplývá z uvedených patofyziologických poznámek, celý proces ischemie a reperfuze je značně komplexní a trvá řadu hodin až dní – apoptotické procesy v mozku tr-

vají až 48 hod po zástavě, patologické zánětové a imunologické reakce po reperfuzi jsou aktivovány hodinu po zástavě a zůstávají zvýšené až 5 dní poté (viz výše). U dětí s obnoveným spontánním oběhem po srdeční zástavě, které zůstávají v komatu, doporučují současná guidelines hypotermii s cílovou teplotou jádra 32–34 °C na alespoň 24 hod [35], u novorozenců po srdeční zástavě s rozvíjející se hypoxicko-ischemickou encefalopatií je doporučováno dle současných guidelines (a to na základě několika randomizovaných studií) zahájit léčbu mírnou hypotermií (33,5–34,5 °C) do 6 hod po porodu a pokračovat v ní dokonce 72 hod [36]. Vrátime-li se ke dvěma klíčovými studiím, které celou éru mírné hypotermie v současné intenzivní medicíně zahájily, pak ve studii Bernarda [30] byli nemocní chlazení na 12 hod a v druhé studii HACA group [31] na 24 hod. V této studii bylo navíc chlazení zahájeno průměrně až po 105 minutách po zástavě a takto příznivých výsledků bylo dosaženo, přestože tělesná teplota pacientů klesla k cílovým hodnotám (32–34 °C) až po 8 hodinách po obnovení oběhu [31]. V současných doporučeních [5] tak nemohli autoři uvést jiný interval pro udržovací fázi mírné terapeutické hypotermie než zmíněných 12–24 hod a nám nezbyvá než konstatovat, že v rutinní praxi je u pacientů setrvávajících po srdeční zástavě v komatu, kteří nemají kontraindikaci, vhodné zahájit léčbu mírnou hypotermií co nejdříve a po dosažení cílové teploty (32–34 °C) ji udržovat minimálně 12 hod, lépe však 24 hod.

Podpořeno grantem ČKS „Sledování nemocných po náhlé zástavě oběhu s ohledem na nutnost časného invazivního vyšetření a zahájení orgánové podpory“.

Literatura

1. Franěk O, Pokorná M, Sukupová P. Pre-hospital cardiac arrest in Prague, Czech Republic – The Utstein-style report. *Resuscitation* 2010; 81: 831–835.
2. Sunde K, Pytte M, Jacobsen D et al. Implementation of a standardised treatment

protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2007; 73: 29–39.

3. Gaieski DF, Band RA, Abella BS et al. Early goal-directed hemodynamic optimization combined with therapeutic hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2009; 80: 418–424.

4. Kirves H, Skrifvars MB, Vahakuopus M et al. Adherence to resuscitation guidelines during prehospital care of cardiac arrest patients. *Eur J Emerg Med* 2007; 14: 75–81.

5. Nolan JP, Hazinski MF, Billi JE et al. Part 1: Executive summary: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Resuscitation* 2010; 81 (Suppl 1): e1–e25.

6. Deem S, Hurford WE. Respiratory controversies in the critical care setting. Should all patients be treated with hypothermia following cardiac arrest? *Respir Care* 2007; 52: 443–450.

7. Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB et al. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 67: 203–210.

8. Rossetti AO, Oddo M, Logroscino G et al. Prognostication after cardiac arrest and hypothermia: a prospective study. *Ann Neurol* 2010; 67: 301–307.

9. Zhao H, Steinberg GK, Sapolsky RM. General versus specific actions of mild-moderate hypothermia in attenuating cerebral ischemic damage. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007; 27: 1879–1894.

10. Milde LN. Clinical use of mild hypothermia for brain protection: a dream revisited. *J Neurosurg Anesthesiol* 1992; 4: 211–215.

11. Small DL, Morley P, Buchan AM. Biology of ischemic cerebral cell death. *Prog Cardiovasc Dis* 1999; 42: 185–207.

12. Adachi M, Sohma O, Tsuneishi S et al. Combination effect of systemic hypothermia and caspase inhibitor administration against hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats. *Pediatr Res* 2001; 50: 590–595.

13. Xu L, Yenari MA, Steinberg GK et al. Mild hypothermia reduces apoptosis of mouse neurons in vitro early in the cascade. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22: 21–28.

14. Ning XH, Chen SH, Xu CS et al. Hypothermic protection of the ischemic heart via alterations in apoptotic pathways as assessed by gene array analysis. *J Appl Physiol* 2002; 92: 2200–2207.

15. Polderman KH. Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit. Opportunities and pitfalls of a promising treatment modality – Part 1: Indications and evidence. *Intensive Care Med* 2004; 30: 556–575.

16. Siesjö BK, Bengtsson F, Grampp W et al. Calcium, excitotoxins, and neuronal death in brain. *Ann NY Acad Sci* 1989; 568: 234–251.

17. Busto R, Dietrich WD, Globus MY et al. Small differences in intras ischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987; 7: 729–738.

18. Globus MYT, Alonso O, Dietrich WD et al. Glutamate release and free radical production following brain injury: effects of post-traumatic hypothermia. *J Neurochem* 1995; 65: 1704–1711.

19. Busto R, Globus MY, Dietrich WD et al. Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke* 1989; 20: 904–910.

20. Dempsey RJ, Combs DJ, Maley ME et al. Moderate hypothermia reduces postischemic edema development and leukotriene production. *Neurosurgery* 1987; 21: 177–181.

21. Dietrich WD, Busto R, Globus MY et al. Brain damage and temperature: cellular and molecular mechanisms. *Adv Neurol* 1996; 71: 177–194.

22. Globus MYT, Busto R, Lin B et al. Detection of free radical activity during transient global ischemia and recirculation: effects of intras ischemic brain temperature modulation. *J Neurochem* 1995; 65: 1250–1256.

23. Aibiki M, Maekawa S, Ogura S et al. Effect of moderate hypothermia on systemic and internal jugular plasma IL-6 levels after traumatic brain injury in humans. *J Neurotraum* 1999; 16: 225–232.

24. Kimura A, Sakurada S, Ohkuni H et al. Moderate hypothermia delays proinflammatory cytokine production of human peripheral blood mononuclear cells. *Crit Care Med* 2002; 30: 1499–1502.

25. Chi OZ, Liu X, Weiss HR. Effects of mild hypothermia on blood-brain barrier disruption during isoflurane or pentobarbital anesthesia. *Anesthesiology* 2001; 95: 933–938.

26. Fischer S, Renz D, Wiesnet M et al. Hypothermia abolishes hypoxia-induced hyperpermeability in brain microvessel endothelial cells. *Brain Res Mol Brain Res* 1999; 74: 135–144.

27. Schwab S, Spranger M, Aschhoff A et al. Brain temperature monitoring and modulation in patients with severe MCA infarction. *Neurology* 1997; 48: 762–767.

28. Castillo J, Dávalos A, Noya M. Progression of ischaemic stroke and excitotoxic amino acids. *Lancet* 1997; 349: 79–83.

29. Oku K, Kuboyama K, Safar P et al. Cerebral and systemic arteriovenous oxygen monitoring after cardiac arrest: inadequate cerebral oxygen delivery. *Resuscitation* 1994; 27: 141–152.

30. 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: 557–663.

31. The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group (2002) Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002; 346: 549–556.

32. Holzer M, Bernard SA, Hachimi-Idrissi S et al. Collaborative Group on Induced Hypothermia for Neuroprotection after Cardiac Arrest. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care Med* 2005; 33: 414–418.

33. Cheung KW, Green RS, Magee KD. Systematic review of randomized controlled trials of therapeutic hypothermia as a neuroprotectant in post cardiac arrest patients. *Can J Emerg Med* 2006; 8: 329–337.

34. Arrich J, Holzer M, Herkner H et al. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Ann Intern Med* 2010; 16: JC–22.

35. Biarenta D, Bingham R, Eich C et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 6. Paediatric life support. *Resuscitation* 2010; 81: 1364–1388.

36. Richmond S, Wyllie J. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 7. Resuscitation of babies at birth. *Resuscitation* 2010; 81: 1389–1399.

MUDr. Jan Bělohávek, Ph.D.
www.vfn.cz
e-mail: Jan.Belohlavek@vfn.cz

Doručeno do redakce: 2. 1. 2011