

Postresuscitační syndrom

MUDr. V. Zvoníček
ARK, FN u sv. Anny v Brně

ILCOR Consensus Statement

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

Endorsed by the American College of Emergency Physicians, Society for Academic Emergency Medicine, Society of Critical Care Medicine, and Neurocritical Care Society

Robert W. Neumar, MD, PhD, Co-Chair; Jerry P. Nolan, FRCA, FCEM, Co-Chair; Christophe Adrie, MD, PhD; Mayuki Aibiki, MD, PhD; Robert A. Berg, MD, FAHA; Bernd W. Böttiger, MD, DEAA; Clifton Callaway, MD, PhD; Robert S.B. Clark, MD; Romergryko G. Geocadin, MD; Edward C. Jauch, MD, MS; Karl B. Kern, MD; Ivan Laurent, MD; W.T. Longstreth, Jr, MD, MPH; Raina M. Merchant, MD; Peter Morley, MBBS, FRACP, FANZCA, FJFICM; Laurie J. Morrison, MD, MSc; Vinay Nadkarni, MD, FAHA; Mary Ann Peberdy, MD, FAHA; Emanuel P. Rivers, MD, MPH; Antonio Rodriguez-Nunez, MD, PhD; Frank W. Sellke, MD; Christian Spaulding, MD; Kjetil Sunde, MD, PhD; Terry Vanden Hoek, MD

Terminologie, definice

Postresuscitační syndrom

„Pozástavový syndrom“ ?

Post–cardiac arrest syndrome

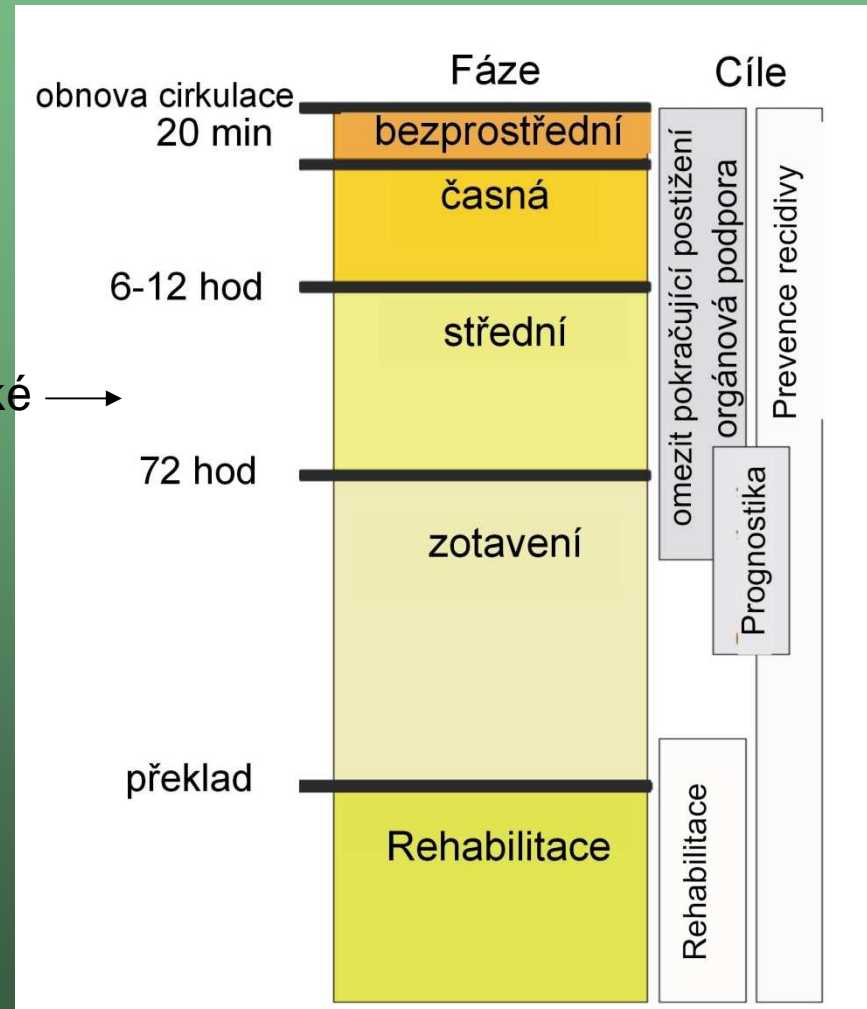
je specifická a složitá kombinace patofyziologických procesů po obnovení cirkulace po zástavě srdce, zahrnuje

- (1) mozkové postižení
- (2) myokardiální dysfunkci
- (3) systémová ischemie-reperfúze
- (4) přetrvávající základní patologie

Fáze postresuscitačního sy

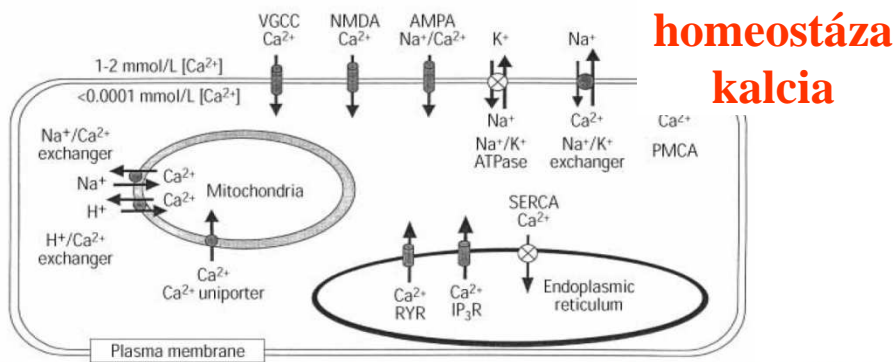
největší efektivita →

stále probíhající patologické procesy →



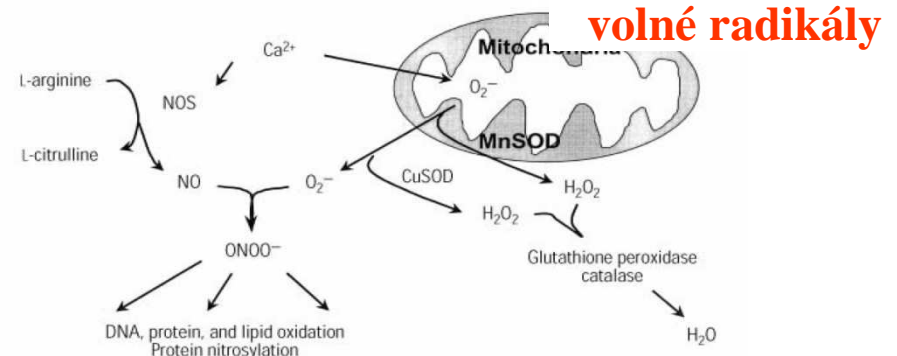
1. Mozkové postižení- molekulární úroveň

- kompletní globální ischemie následovaná nekompletní globální ischemií (KPR) a dále reperfúzí
- trigger je ischemická depolarizace, >30 minut = smrt neuronů
- změna Ca^{2+} homeostázy, formace volných radikálů, mitochondriální dysfunkce, aktivace proteáz, změna genové exprese a inflamace
- morfologicky : nekróza a apoptóza
- selektivní vulnerabilita neuronů: hippocampus, cerebellum, striatum, cortex
- morfologické změny nejsou patrné hodiny až dny



homeostáza kalcia

Fig. 1. Neuronal calcium homeostasis. VGCC, Voltage-gated Ca²⁺ channels; NMDA-R, NMDA receptor; AMPA-R, AMPA receptor; PMCA, plasma membrane Ca²⁺ ATPase; SERCA, sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase; RYR, ryanodine receptor Ca²⁺ channel; IP₃ R, IP₃ receptor Ca²⁺ channel.



volné radikály

Fig. 2. Postischemic free radical production. NOS, Nitric oxygen synthase; NO, nitric oxide; ONOO⁻, peroxynitrite; H₂O₂, hydrogen peroxide; O₂⁻, hydroxyl radical; MnSOD, manganese superoxide dismutase; CuSOD, copper superoxide dismutase.

mitochondriální dysfunkce

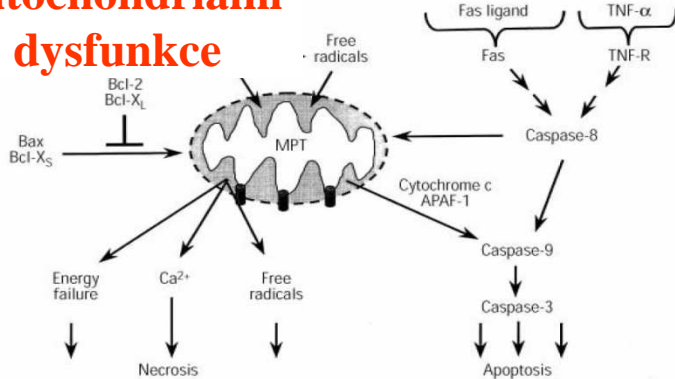
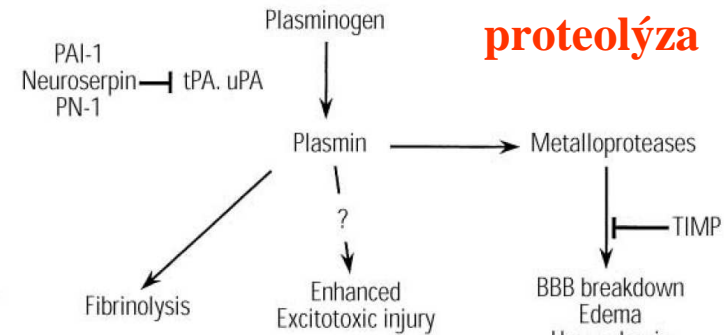
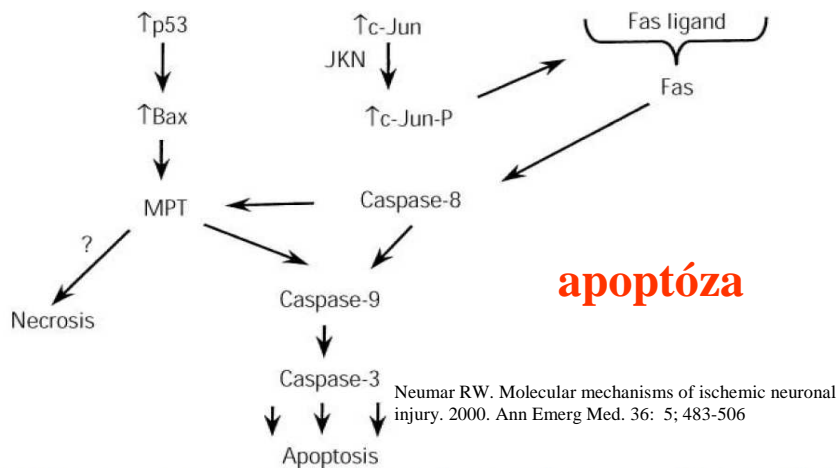


Fig. 3. Mitochondrial permeability transition. MPT, Mitochondrial permeability transition; TNF-α, tumor necrosis factor α; APAF-1, apoptosis-activating factor 1.



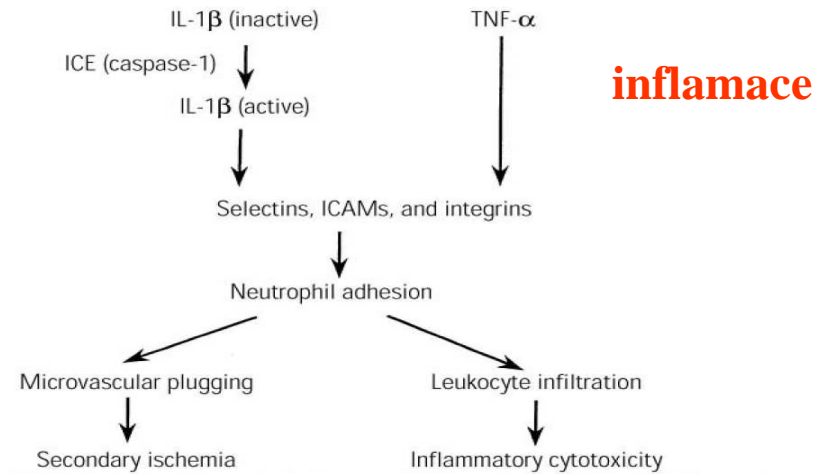
proteolýza

Fig. 4. Extracellular proteolytic cascades. PAI-1, Plasminogen activator inhibitor 1; PN-1, protease nexin 1; tPA, tissue-type plasminogen activator; uPA, urinary plasminogen activator; TIMP, tissue inhibitor of metalloproteases; BBB, blood brain barrier.



apoptóza

Fig. 5. Programmed cell death pathways. MPT, Mitochondrial permeability transition; JKN, N-terminal jun kinase.



inflamace

Fig. 6. Inflammatory cascades. IL-1β, Interleukin 1β; TNF-α, tumor necrosis factor-α; ICE, interleukin-converting enzyme;

1. Mozkové postižení- mozková cirkulace

- **no-reflow**
- **hyperémie při reperfúzi** (ztráta autoregulace)
 - *MAP>100 mmHg v 1.minutách nezlepšuje výsledek, vyšší tlak v dalších dvou hodinách zlepšoval výsledný neurologický stav
- nadbytek O₂ po reperfúzi zhoršuje neuronální poškození (**volné radikály**)
- pokles CBF a CMRO₂, ale stále dostatečný, pokles spotřeby glukózy
 - nimodipin nezlepšuje výsledek
- mozkový edém jen jako následek, přechodně a zřídka zvýšený ICP
 - pozdní mozkový edém během hyperémie
 - častěji u asfyxie před KPR
- 1°C nad 37 °C během 48 hodin zvyšuje riziko nepříznivého výsledku 2x
- hyperglykémie zhoršuje neurologický výsledek

1. Mozkové postižení- no reflow ?

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

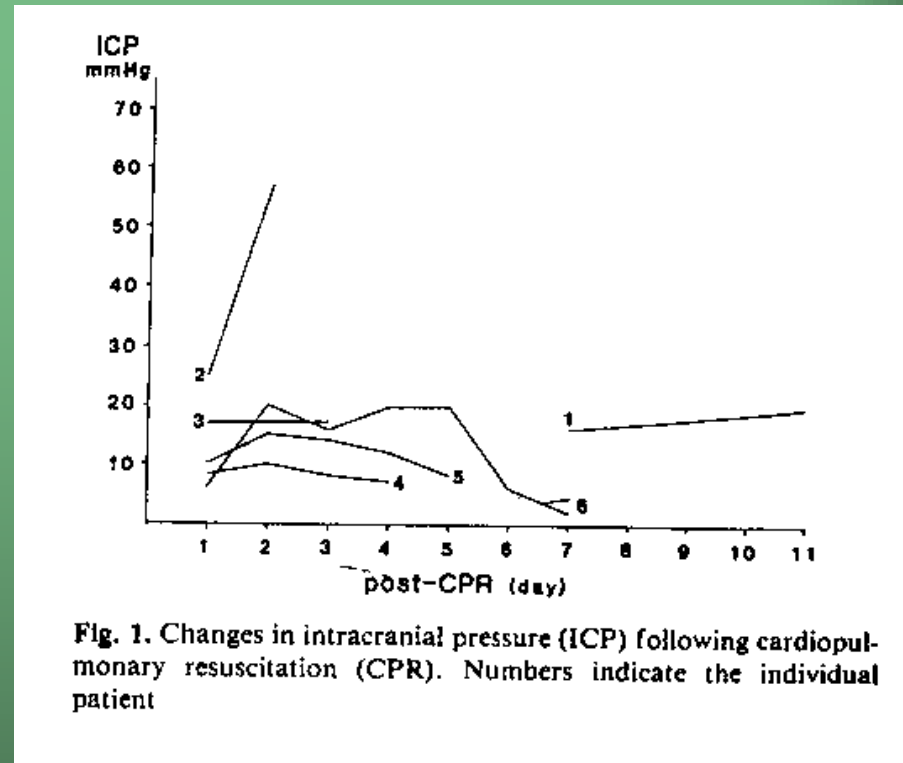
Thrombolysis during Resuscitation for Out-of-Hospital Cardiac Arrest

Outcome	Tenecteplase Group (N=525) <i>no./total no. (%)</i>	Placebo Group (N=525) <i>no./total no. (%)</i>	Relative Risk (95% CI)	P Value
Neurologic outcome*				0.69
Good cerebral performance	41/86 (47.7)	45/96 (46.9)	1.02 (0.75–1.38)	
Moderate cerebral disability	13/86 (15.1)	9/96 (9.4)	1.12 (0.88–1.42)	
Severe cerebral disability	10/86 (11.6)	16/96 (16.7)	1.02 (0.86–1.21)	
Coma	14/86 (16.3)	18/96 (18.8)	0.99 (0.90–1.08)	
Brain death	8/86 (9.3)	8/96 (8.3)	1.00	

Böttiger BW, Arntz HR, Chamberlain DA, Bluhmki E, Belmans A, Danays T, Carli PA, Adgey JA, Bode C, Wenzel V. Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. 2008. N Engl J Med. 359: 25; 2651-62

1. Mozkové postižení- mozkový edém

- malá frekvence
 - 2 z 6 *
 - 25 z 53 ** dle CT 3. den
 - u 11 progrese, u 14 regrese edému
- u KPR po asfyxiích
- hyperémie po 12-24 hodinách, vrchol po 24 až 120 hodinách po KPR



*Sakabe T, Tateishi A, Miyauchi Y, Maekawa T, Matsumoto M, Tsutsui T, Takeshita H. Intracranial pressure following cardiopulmonary resuscitation. 1987. Intensive Care Med. 13: 4; 256-9

**Morimoto Y, Kemmotsu O, Kitami K, Matsubara I, Tedo I. Acute brain swelling after out-of-hospital cardiac arrest: pathogenesis and outcome. 1993. Crit Care Med. 21: 1; 104-10

1. Mozkové postižení- klinické projevy

- koma
 - probouzení: ascendentní retikulární formace, pons, mesencephalon, diencephalon, cortex
 - zotavení vede k vegetativnímu stavu nebo ke stavu minimálního vědomí
 - uvědomování sebe: bilaterální kortikální subkortikální struktury
- křeče, myoklonus
- mozková smrt
- neurokognitivní dysfunkce
 - poruchy paměti...vegetativní stav
- motorické a poruchy koordinace

2. Myokardiální dysfunkce

- bezprostředně po KPR velká variabilita TK a TF
 - působení cirkulujících **katecholaminů** normální a zvýšený TK a TF
- *systolická a diastolická dysfunkce -**stunning**, (norm. koron. průtok)
 - pokles EF z 58% na 25%, vzestup LVEDP o 10 mmHg v experimentu do 5 hodin po KPR
- **myokardiální dysfunkce v klinice
 - kardiální výdej nejnižší cca 8 hodin po KPR
 - zlepšení za 24 h
 - normalizace 72 hodin
- ****reversibilita dokonce během týdnů a měsíců
- reaguje léčebně na dobutamin v experimentu

*Kern KB, Hilwig RW, Rhee KH, Berg RA. Myocardial dysfunction after resuscitation from cardiac arrest: an example of global myocardial stunning. 1996. J Am Coll Cardiol. 28: 1; 232-40

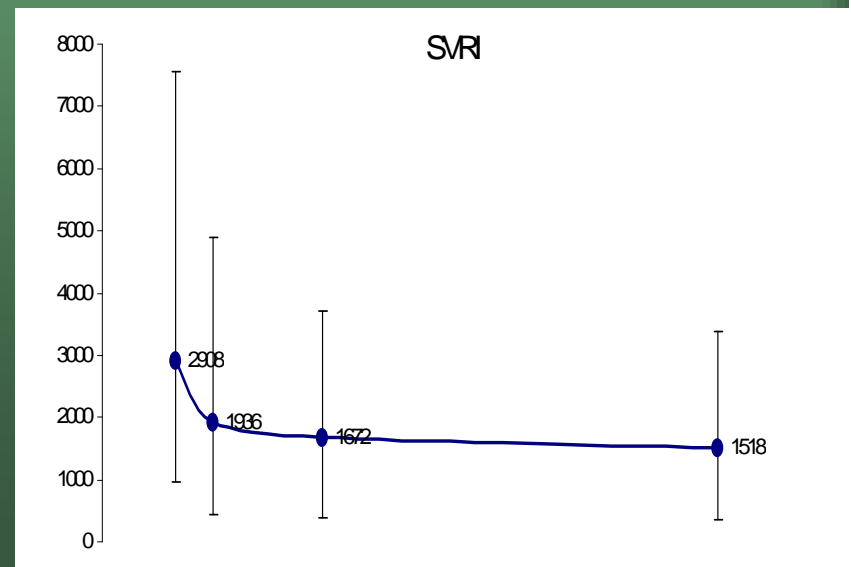
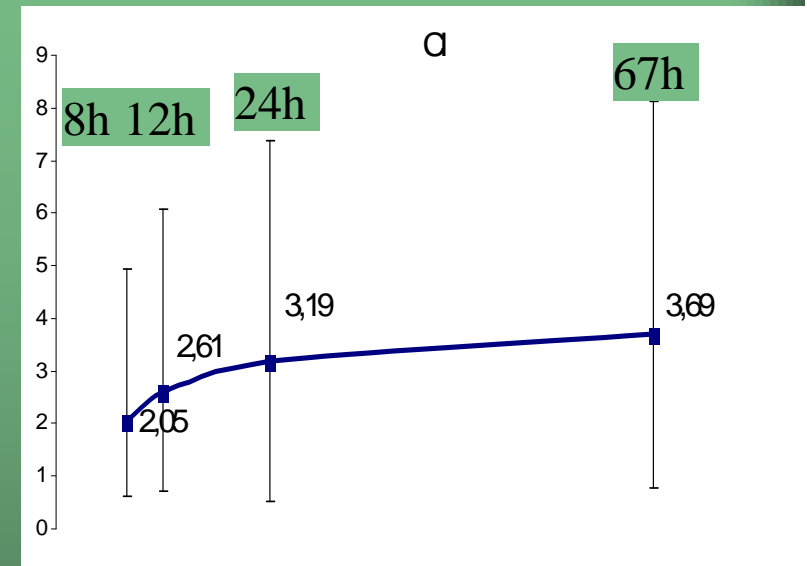
**Laurent I, Monchi M, Chiche JD, Joly LM, Spaulding C, Bourgeois B, Cariou A, Rozenberg A, Carli P, Weber S, Dhainaut JF. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. 2002. J Am Coll Cardiol. 40: 12; 2110-6

***Ruiz-Bailén M, Aguayo de Hoyos E, Ruiz-Navarro S, Díaz-Castellanos MA, Rucabado-Aguilar L, Gómez-Jiménez FJ, Martínez-Escobar S, Moreno RM, Fierro-Rosón J. Reversible myocardial dysfunction after cardiopulmonary resuscitation. 2005. Resuscitation. 66: 2; 175-81

2. Myokardiální postižení- průběh hemodynamiky

- 143 pacientů po KPR indikovaných ke koronarografii
- 49% instabilních , rizikové faktory:
 - vyšší dávka adrenalinu během KPR
 - trvání KPR
 - koronární okluze- trend
- pokles MAP (85-69-75 mmHg)
- vzestup potřeby katecholaminů
- nízký kardiální výdej
- norm. plnicí tlaky (PAOP)
- vazodilatace

Laurent I, Monchi M, Chiche JD, Joly LM, Spaulding C, Bourgeois B, Cariou A, Rozenberg A, Carli P, Weber S, Dhainaut JF. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. 2002. J Am Coll Cardiol. 40: 12; 2110-6



3. Ischémie/reperfúze

- Ischémie/reperfúze ve spojení s kyslíkovým dluhem vedou k aktivaci endotelu a imunologických a koagulačních kaskád
 - **obdobný proces jako v sepsi**
 - vzestup cytokinů, solubilních receptorů, endotoxin, adhezních molekul P, E selektinů
 - korelace s mortalitou
 - **endotoxinová tolerance**= ex vivo nízká reaktivita leukocytů- **riziko nozokomiálních infekcí**
 - koagulační/antikoagulační a fibrinolytické/antifibrinolytické systémy aktivovány, AT a protein C pokles (po jeho aktivaci)
- **Klinicky manifestace**
 - intravaskulární deplece objemu
 - porucha vazoregulace
 - porucha dodávky a utilizace kyslíku
 - vyšší riziko infekce
 - relativní adrenální insuficience
 - ischémie/reperfúze odpovídá na terapii a je reversibilní

4. přetrvávající základní patologie

- akutní koronární syndrom- 50% příčin KPR
 - specifita CK 73% a Troponinu T 80% (Müllner M,1996)
- plicní embolie
 - 2-10% náhlých smrtí
- plicní onemocnění : COPD, astma, pneumonie
 - zhoršení po obnovení cirkulace- edém plic
 - mozkové postižení větší
- zástava po krvácení- samostatná jednotka
- sepse, ARDS, MOF
- intoxikace

Strategie terapie - monitorace

2460 *Circulation* December 2, 2008

Table 2. Post-Cardiac Arrest Syndrome: Monitoring Options

1. General intensive care monitoring

Arterial catheter

Oxygen saturation by pulse oximetry

Continuous ECG

CVP

ScvO₂

Temperature (bladder, esophagus)

Urine output

Arterial blood gases

Serum lactate

Blood glucose, electrolytes, CBC, and general blood sampling

Chest radiograph

2. More advanced hemodynamic monitoring

Echocardiography

Cardiac output monitoring (either noninvasive or PA catheter)

3. Cerebral monitoring

EEG (on indication/continuously): early seizure detection and treatment

CT/MRI

CVP indicates central venous pressure; ScvO₂, central venous oxygen saturation; CBC, complete blood count; PA, pulmonary artery; EEG, electroencephalogram; and CT/MRI, computed tomography/magnetic resonance imaging.

Strategie terapie- hemodynamika

- **MAP 65- 100 mmHg**
 - zohlednit pacientův normální tlak, příčinu zástavy a tíži myokardiálního postižení
 - no reflow vs hyperémie v časných fázích
 - u myokardiálních infarktů a těžké myokardiální dyfunkce je výhodná **nižší hodnota MAP**
- **CVP 8 - 12 mm Hg, ScvO₂ 70%, diuréza 1 ml/kg/h, normální nebo klesající laktát, Hb 90-100 g/l ?**
- **k dosažení hemodynamických cílů tekutiny a inotropní látky**
 - 3,5 -6l/24 hodin první den v jedné studii (Laurent 2002), bilance tekutin často pozitivní
 - není preference **určitého vazopresoru** a inotropu -podle TF , ECHO..
- **Intraaortální kontrapulzace**
 - po koronární intervenci s kardiogenním šokem
 - kardiogenní šok
 - perkutánní kardiopulmonální bypass (70% odpojeno, 45% přežití, Nichol G. 2006)
- **léčba akutního koronárního syndromu-nejčastější patologie**
 - koronarografie a PCI u ST elevací
 - koronarografie u všech podezření na AIM- dle doporučení kardiologů
 - alternativa při nedostupnosti koronarografie – trombolýza
 - **koronarografie u všech po KPR ?**

Strategie terapie

- ventilace
 - FiO_2 s cílem saturace O_2 94% - 96%
 - normální p_aCO_2
- léčebná hypotermie -standard
 - 32-34 °C, 24 hodin u všech KPR
 - návrat teploty 0.5°C/h
 - **72 h po KPR zabránit pyrexii >37 °C**
- sedace
 - vždy (pokud nedojde k obnově vědomí do 5 -10 minut po resuscitaci a není dále UPV)
 - opioidy a benzodiazepiny nebo propofol
 - při nevyhnutelné neuromuskulární blokádě doporučeno EEG
- kontrola křečí
 - křeče, myoklonus 5-15% pacientů
 - prevence-nejsou studie
 - léčba benzodiazepiny, phenytoin, valproát, propofol, barbituráty
 - léčba myoklonů: clonazepam, valproát, propofol
 - benefit kontinuální monitorace EEG ?
- kontrola glykémie
 - intenzivní režimy nezlepšují mortalitu po KPR, zvyšují riziko hypoglykemií
 - horní mez glykémie 8,1-10 ? mmol/l
 - časté měření glykémie doporučeno
- infekce
 - až 50% pneumonie v prvních 4 hodinách
- neuroprotektivní látky (anestetika, antikonvulziva, Ca a Na antagonisté, N-methyl-D-aspartat– receptor antagonist, immunosupresiva, growth factors, inhibitory proteáz, magnézium, gamma-aminobutyric acid agonists)
 - nejsou důkazy

Inhospital standardised treatment plan after ROSC at Ullevål University Hospital

Goal: to reduce the vital organ injuries (brain, heart), through:

1. Initial optimising haemodynamics and oxygenation
2. (a) Treat the cause of arrest; reperfusion (PCI) after STEMI and
(b) Therapeutic hypothermia (33 °C in comatose patients for 24 h)
Start as early as possible after decision making in the ED
Initially 1-3 l of ice-cold 0.9% NaCl i.v. together with icebags
Endovascular cooling/external cooling for maintenance after arrival at the ICU
3. A standardised treatment protocol for the following days

3.1. Factor	Goal	Strategy
Reperfusion	Reperfusion	PCI in STEMI
Blood pressure	MAP > 65–70 mmHg	Volume, vasopressors, inotropic agents, IABP
Central venous pressure	8–12 mmHg	Volume, glyceryl trinitrate, diuretics
ECG, rate/ischaemia	60–100/min	Volume, sedation, glyceryl trinitrate, beta-blocker (normally not indicated when using therapeutic hypothermia because of relative bradycardia)
Temperature	33 °C for 24 h	Initially icecold (4 °C) NaCl 0.9% i.v. and icepacks, then internal/external cooling device
Ventilator	SpO ₂ 95–98 pCO ₂ 5–6 kPa	Respiratory control, FiO ₂ , PEEP (NB! Avoid hyperventilation)
Blood glucose	5–8 mmol/l	Actrapid-infusion (NB! Avoid hypoglycemia/hypokalemia)
Electrolytes	Normal values	Replacement/specific treatment
Haemoglobin	>9–10 g/dl	Transfusion if necessary
Diuresis	>1 ml/kg/h	Volume, diuretics or pressors
Buffers	pH > 7.1, BE > –10	When indicated, trometamol 125–250 ml i.v.
Seizures	Prevent/treat seizures	Increase sedation, or specific anticonvulsive medication EEG when indicated (early contact with a neurologist)

3.2. Sedation

Fentanyl and propofol (paralysis when indicated with cisatracurium/pancuronium)

3.3. Monitoring

- Arterial catheter
- O₂-saturation
- Continuous ECG
- Central venous line with central venous pressure
- Temperature (bladder)
- Arterial blood gases (pH, BE, pCO₂, pO₂)
- Blood glucose and electrolytes
- Echocardiography, chest X-ray
- EEG and SEP

3.4. Vasopressors/inotropic agents

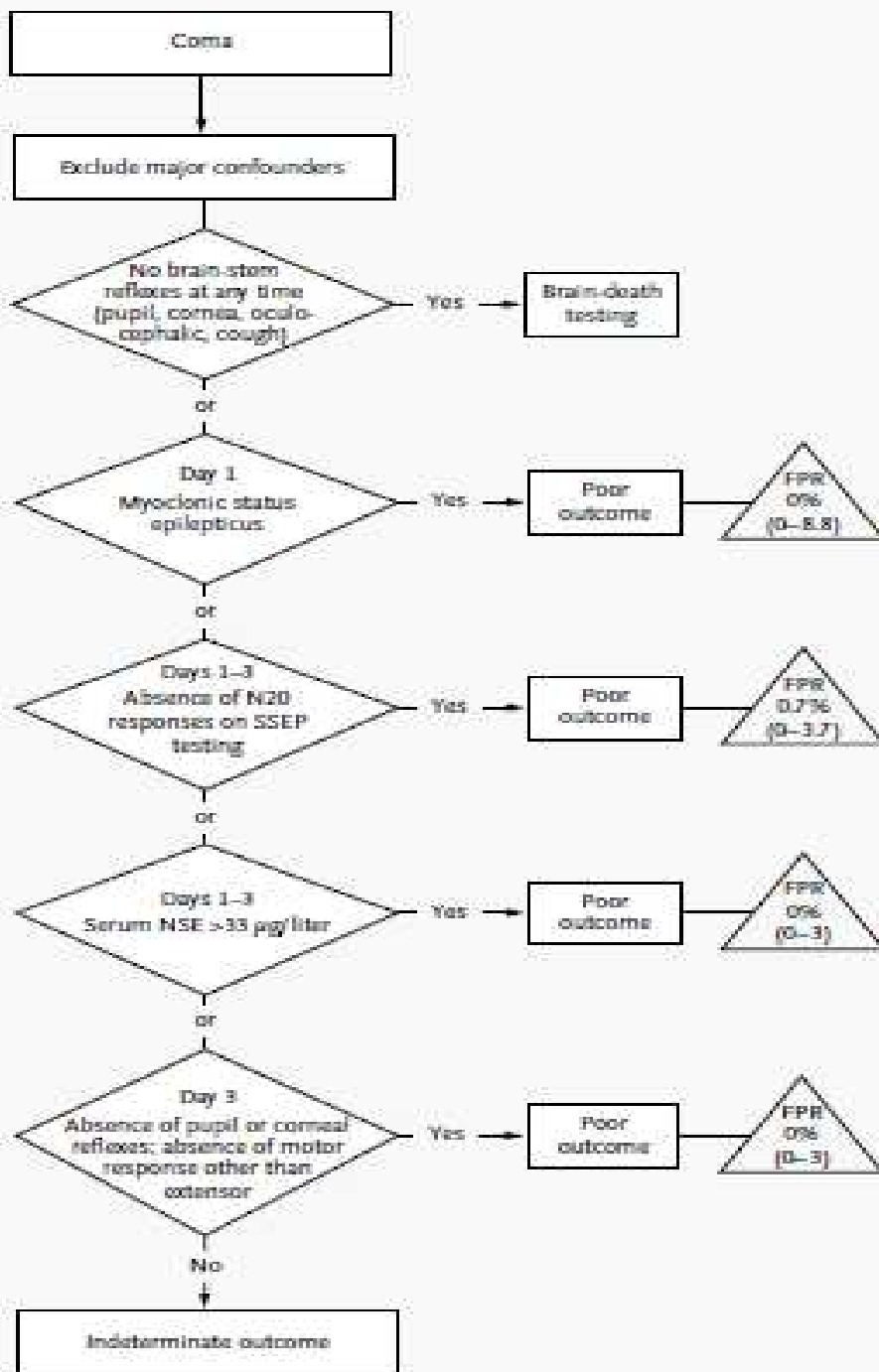
First choice: dopamine (2–10 µg/kg/min)	If tachycardia, check volume status, or change to noradrenaline (norepinephrine) (0.02–.3 µg/kg/min)
If pump failure/cardiogenic shock	IABP Dobutamine (2–10 µg/kg/min) and if necessary adrenaline (epinephrine)(0.02–0.3 µg/kg/min) (levosimendan as last resort)

3.5. Awakening protocol/respirator weaning

After 24h of cooling, patients should be slowly rewarmed (0.5 °C/h). Sedation may be stopped after the body temperature has reached 35.5 °C. Extubation using normal indications. Avoid long term ventilator treatment (if no complications are present)

Klinické stanovení prognózy

- **neurologické vyšetření**
vegetativní stav nebo smrt, 3. den po KPR
 - absence zornicového (21%) nebo korneálního reflexu (13%)
nebo motorické opovědi na bolest (35%) = maximálně extenze
 - myoklonický status eplepticus za 24 hodin - špatná prognóza
- **neurofyziologie**
 - absence bilaterální komponenty N20 SSEP při stimulaci n. medianus od 1. až 7. dne po KPR = špatná prognóza
 - EEG nedostatečné ke stanovení prognózy
- **zobrazovací metody** (CT a MR mozk- diffusion weighted imaging, spekroskopie,
 - jen ke stanovení intrakraniální patologie, krvácení CMP
- **biochemické markery**
 - neuron-specifická enoláza (NSE)
 - větší než 30 to 65 ug/L- špatná prognosa
 - protein S100 beta
 - větší než 1.2 ug/L
- **!! přesnost stanovení prognózy nebyla detailně zkoumána u pacientů s léčebnou hypotermií**
 - prognostifikace může být modifikována
 - stanovení prognózy později v průběhu zotavovací fáze (6. den ?)



Young GB. Clinical practice. Neurologic prognosis after cardiac arrest. 2009. N Engl J Med. 361: 6; 605-11

postresuscitační syndrom-závěr

- *ukazuje současné chápání patofyziologie , léčby a prognózy pacientů s obnovenou spontánní cirkulací po zástavě srdce*
- *cílem je optimalizace péče o pacienty po zástavě srdce a určit oblasti potřeb dalšího výzkumu*