

Chladná hlava nad zlato

Lidský mozek, nejdokonalejší plod živočišné evoluce a charakteristický znak homo sapiens, je v důsledku své komplexní struktury s biliony neuronů a synapsí a své aktivity mimořádně závislý na nepřetržitém průtoku krve a přívodu kyslíku. I když jeho hmotnost nepřesahuje 2 % hmotnosti těla, jeho intenzivní metabolismus vyžaduje 12–15 % srdečního výdeje a 20 % celkové spotřeby kyslíku těla. Jemně vyladěná autoregulace zajišťuje konstantní průtok i při širokém kolísání krevního tlaku. Při selhávání krevního oběhu je mozek spolu se srdcem přednostně zásobován krví a kyslíkem na úkor ostatních orgánů. Na rozdíl od jiných orgánů nemá mozek prakticky žádnou kyslíkovou rezervu a již 3–4 minuty po přerušení proudu krve dochází k irreverzibilnímu poškození mozkových buněk. Jediná cesta k snížení vulnerability mozku na nepřítomnost kyslíku je utlumení jeho funkce a tím jeho energetického obrátu. A jediným přístupem k tomuto cíli je snížení teploty, to znamená hypotermie. S každým poklesem teploty o 1 °C poklesne látková výměna mozku o 6–7 %. Zkušenosti s resuscitací osob vyproštěných z laviny nebo trhliny ledovce s centrální teplotou kolem 20 °C potvrdily, že je možné přežít bez neurologického poškození i po srdeční zástavě trvající 1 hodinu i déle. Tyto zákonitosti a touhu lidí po věčném životě zneužívají rafinovaní podnikatelé. V USA se již řada osob nechala po smrti zmrazit na teploty pod -130 °C a potom se procesem tzv. vitifikace konzervovat v naději, že budou v budoucnosti reanimováni a zbaveni svých dnes ještě neléčitelných chorob. Členové „Cryonics Institute“ mají slevu a platí za tuto konečnou hypotermii 28 000 \$.

Vratme se ale raději k medicíně.

Chirurgie využívá neuroprotektivního účinku hypotermie již déle než půl století k operacím vrozených srdečních vad, hrudní aorty a intrakraniálních výdutí prováděných v hluboké hypotermii (18–20 °C), která umožňuje bez nežádoucích následků přerušit cirkulaci na 30–40 minut.

Ve všech těchto situacích však hypotermie předchází zástavu krevního oběhu. Tomu tak bohužel není u více než půl milionu případů srdeční zástavy, k nimž dochází v evropských zemích za rok. Díky obdivuhodným pokrokům přednemocniční resuscitace je dnes možné obnovit spontánní krevní oběh (ROSC) u 50–70 % obětí srdeční zástavy. Tento úspěch ale ještě nezajišťuje ani přežití, ani uspokojivý neurologický výsledek. S možností návratu do normálního nebo pouze lehce limitovaného života nemůže počítat více než 10–30 % oživených pacientů [1]. Již déle je známo, že na poresuscitační poruše mozku se podílí nejen vlastní ischemie, ale také následná perfuze,

kteří uvede do chodu další neurotoxické reakce. Experimentální studie ukázaly, že i redukce tělesné teploty o 3–5 °C, navozená po ROSC je schopna toto perfuzní poškození mozku účinně zmírnit. Na základě těchto poznatků byla tzv. mírná terapeutická hypotermie (TH) vyzkoušena u osob resuscitovaných při srdeční zástavě. Ukázalo se, že snížení teploty jádra pouze na 32–34 °C po dobu 12–24 hodin je schopno snížit jak úmrtnost, tak výskyt a závažnost neurologických následků [2, 3]. Již v říjnu 2002 doporučilo ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation) tuto metodu jako součást poresuscitační péče [4]. Brzy nato byla TH zahrnuta i do směrnic Evropské resuscitační rady (ERC) publikovaných v roce 2005 [5]. Česká republika byla jednou z prvních zemí, kde se začala TH aplikovat, a sice již v listopadu 2002 na 2. interní klinice kardiologie ve Všeobecné nemocnici v Praze. R. Škulec et al. referovali o svých prvních zkušenostech s TH u 53 nemocných, z nichž 38 % přežilo, ¾ z nich s dobrým neurologickým výsledkem [6].

Mohli bychom tedy předpokládat, že TH se stala rutinní součástí současné resuscitační péče. Kupodivu tomu tak ale není. Na kongresu Evropské kardiologické společnosti (ESC) v září 2010 označil B. W. Boettiger, prezident ERC, TH za „nejúčinnější terapii na poli kardiologie“. Současně však konstatoval, že tato metoda stále není v evropských zemích příliš rozšířena a že je zcela nedostatečně využívána.

Zde nám přichází práce R. Škulce et al., publikovaná v tomto čísle Anesteziologie & intenzivní medicíny, jako nazavolanou. Jejich studie se totiž zabývá současným stavem TH v České republice v roce 2006 a znovu v roce 2008. Potřebné informace získali autoři pomocí strukturovaných dotazníků, které zaslali na všechny jednotky intenzivní péče a z nichž se 40 % vrátilo zodpovězených. Co Škulec et al. zjistili? Za prvé, podíl jednotek provádějících TH stoupl z 51 % v roce 2006 na 64 % v roce 2008. Za druhé, podíl pacientů přežívajících kardiopulmonální resuscitaci a léčených hypotermií se nezměnil a obnášel 53 a 57 %. Za třetí, jako nezávislé prediktory užívání TH na jednotkách intenzivní péče byly identifikovány anesteziologický a univerzitní typ jednotky a počet nemocných v jednotce léčených ≥ 10 za rok. Autoři uzavírají, že v České republice došlo ve sledovaném období ke zvýšené implementaci TH ve smyslu platných směrnic pro kardiopulmonální resuscitaci a poresuscitační péči a prezentují důvody, proč v ostatních zařízeních TH dosud zavedena nebyla. Jak situace vypadá na jednotkách, které na dotazník nereagovaly, pochopitelně nevíme.

Pokud jsme přesvědčeni o účinnosti TH, musíme

s politováním přiznat, že podstatná část přežívajících obětí srdeční zástavy se stále TH nedočká. To znamená, že příležitost snížit úmrtnost srdeční zástavy a zlepšit neurologický výsledek těchto pacientů zůstává nevyužita. Autoři diskutují o důvodech chybějící implementace, zdůrazňují vůdčí roli anesteziologických a univerzitních jednotek intenzivní péče a poukazují na neutěšenou situaci na jednotkách interních. Již dnes je možno očekávat nárůst používání TH pod vlivem Konsenzuálního stanoviska českých odborných společností k použití terapeutické hypotermie, publikované v tomto časopise v srpnu 2009. Toto stanovisko říká: „řízená hypotermie je indikována u nemocných po kardiopulmonální resuscitaci s přetrvávajícím bezvědomím (GCS menší 13) a dobou mezi kolapsem a začátkem resuscitace kratší 15 minut“. Jaký vliv toto stanovisko mělo nám ukáže příští průzkum, který Škulec et al. plánují. Takže všechno už by mělo být jasné. Je tomu tak?

Představme si, že jsme dostali za úkol přesvědčit vedení jednotky intenzivní péče, aby zavedlo TH do své denní praxe. Je možné, že budeme muset vyslechnout řadu ošemetných otázek a připomínek. Na příklad otázku, zda evidence účinnosti TH je skutečně silná a přesvědčivá. Původní ILCOR směrnice z roku 2003 se opíraly pouze o 2 prospektivní randomizované studie s celkovým počtem 350 pacientů, z nichž pouze 179 bylo léčených TH [2, 3, 4]. Tito pacienti představovali pouze 8 % všech případů srdeční zástavy a tím silně omezený výběr. Cílová teplota byla dosažena až za 8 hodin, ve 14 % dosažena nebyla a v 10 % muselo být ochlazování předčasně ukončeno. Navíc byl zaznamenán trend, i když nesignifikantní, ke zvýšenému výskytu infekce a krvácení [2]. Vídeňská metaanalýza publikovaná o 4 roky později zahrnula 481 pacientů z 5 studií, z nichž jenom 3 měly žádanou kvalitu [7]. Nejnovější metanalýza, která vyhodnotila 5 studií s 748 pacienty sice potvrdila příznivý vliv TH, a to jak na úmrtnost, tak na neurologický výsledek [8]. Podezření ze zvýšeného výskytu komplikací se nepotvrdilo. Všechny vyhodnocené studie však trpěly podstatným zkreslením (bias) a jejich sekvenční analýza nedokázala jednoznačně potvrdit evidenci příznivého účinku. Autoři došli k závěru, že kvalita současné evidence je nízká a doporučili nové, rozsáhlé a optimálně plánované studie. Každý, kdo se někdy podílel na klinické, zejména multicentrické studii, ví, jak je obtížné splnit všechny protokolem předepsané požadavky. Perfektní studie neexistuje. Dobře víme, že ani metaanalýzy nemusí být vždy perfektní. Zdravý klinický, nebo ještě lépe „selský“, rozum nám říká, že TH funguje a je vítaným a cenným doplňkem resuscitační péče. To však ještě neznamená, že požadavky nových studií není třeba.

Další otázka se týká optimální metody chlazení. Standardní intravenózní infuze chladného krystaloidu, následovaná povrchovým chlazením je jednoduchá a náklady spojené s její implementací jsou nízké. Je však dostatečně účinná? Chlazení endovaskulární metodou není rychlejší, ale přesnější: dosažená tep-

lota méně kolísá, selhání dosáhnout cílové teploty nebo případy podchlazení jsou vzácnější a ohřívání je plynulejší. Metoda je však invazivní a dražší (extrakorporální jednotka a katétr v dolní duté žíle), může však odlehčit personál intenzivní jednotky. Převahu nad standardní metodou s ohledem na úmrtnost a neurologický výsledek se zatím nepodařilo prokázat [9].

Slibnější se zdá být metoda transnazálního chlazení, zakládající se na vypařování těkavé látky perfluorohexanu, který je aplikován jako spray do nazofaryngu. Studie na zvířatech s přímým měřením teploty v mozku a ve *vena jugularis interna* prokázaly, že je tímto způsobem možné přednostně chladit mozek [10, 11]. Selektivní chlazení nejzranitelnějšího orgánu je nepochybně výhodnější než celková hypotermie. Narozdíl od výsledků experimentálních prací se totiž nezdá, že lidský myokard z TH v průběhu reperfuze profituje [12]. Multicentrická randomizovaná studie PRINCE, na níž se také podílely KAR FNKV (Praha) a Záchraná služba hl. města Prahy, potvrdila, že cílová tympanická teplota byla dosažena podstatně rychleji než při standardním chlazení. Podskupiny pacientů s fibrilací komor nebo s časem mezi zástavou a začátkem resuscitace ≤ 10 minut měly signifikantně nižší úmrtnost a lepší neurologický výsledek [13].

V této studii bylo ochlazování zahájeno již během resuscitace („intra-arrest“). To nás vede přímo k další otázce: kdy je možné a kdy se vyplatí začít s chlazením? Nepochybně čím dříve, tím lépe. Studie PRINCE ukázala, že časné, „intra-arrest“ chlazení je možné a bezpečné. Naproti tomu se standardní TH s intravenózní chladnou infuzí, zahájená hned po ROSC během transportu do nemocnice, neukázala jako příliš spolehlivá [14, 15]. Navíc není ještě jasné, jakou roli hraje v kritické poresuscitační fázi pokles koronárního perfuzního tlaku, který by popsán jako následek infuze chladného krystaloidu. Snaha začít chlazení, a to pokud možno selektivní co nejdříve, je rozumná. Aby se však tento časový náskok vyplatil, musí se již od okamžiku přijetí na lůžko konsekvantně v TH pokračovat.

Je jasné, že optimální metodu TH je třeba dále hledat. Od budoucích studií očekáváme odpovědi na otázky týkající se účinné, bezpečné a přitom jednoduché metody TH, nejvhodnějšího okamžiku jejího zahájení a spolehlivosti jejího udržování. Výzkum na tomto úseku resuscitační péče si zaslouží velkorysou podporu. Nejde jen o lidské životy, ale také o zmírnění neurologických následků srdeční zástavy, které představují enormní zátěž jak pro rodiny přežívajících osob, tak pro zdravotní péči a její finanční zdroje.

Nemůžeme na tomto místě než poděkovat skupině R. Škulce et al. za jejich pionýrskou práci a také nadále pokračující výzkumnou činnost na poli TH. Jejich průzkum (PRE-COOL 2), jehož výsledky jsou publikovány v tomto čísle časopisu, přináší důležité informace o vývoji aplikace TH a odhaluje příčiny jejího nedostatečného používání. Tím otevírá cesty k jejímu rozšíření do všech příslušných zařízení a služeb na celém území republiky.

Literatura

1. **Franěk, O., Pokorná, M., Sukupová, P.** Pre-hospital cardiac arrest in Prague, Czech Republic-The Utstein-style report. *Resuscitation*, 2010, 81, p. 833–835.
2. The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurological outcome after cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346, p. 549–556.
3. **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, p. 557–563.
4. **Nolan, J. P., Morley, P., T., Vanden Hoek, T. L. et al.** Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Resuscitation*, 2003, 57, p. 231–235.
5. **Nolan, J., P., Deakin, C., D., Soar, J. et al.** European Resuscitation Council for Resuscitation 2005. Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation*, 2005, 6751, p. 539–586.
6. **Škulec, R., Bělohávek, J., Dytrych, V. et al.** Protokol pro použití terapeutické mírné hypotermie u nemocných po srdeční zástavě. *Cor Vasa*, 2007, 49, p. 61–65.
7. **Arrich, J., Holzer, M., Herkner, H., Müllner, M.** Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database System Rev.*, 2009, Oct 7; issue 4, CD 004128.
8. **Nielsen, N., Friberg, H., Gluud, C. et al.** Hypothermia after cardiac arrest should be further evaluated-A systematic review of randomized trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Int. J. Cardiol.*, 2010, June 29, Epub ahead of print.
9. **Gillies, M., A., Pratt, R., Whiteley, C. et al.** Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: A retrospective comparison of surface and endovascular cooling techniques. *Resuscitation*, 2010, 81, p. 1117–1122.
10. **Boller, M., Lampe, J. W., Katz, J. M. et al.** Feasibility of intra-arrest hypothermia induction: A novel nasopharyngeal approach achieves preferential brain cooling. *Resuscitation*, 2010, 81, p. 1025–1030.
11. **Yu, T., Barbut, D., Ristagno, G. et al.** Survival and neurological outcomes after nasopharyngeal cooling or peripheral vein cold saline infusion initiated during cardiopulmonary resuscitation in a porcine model of prolonged cardiac arrest. *Crit. Care Med.*, 2010, 38, p. 916–921.
12. **Kelly, E. F., Nolan, J. P.** The effects of mild induced hypothermia on the myocardium: a systematic review. *Anaesthesia*, 2010, 65, p. 505–515.
13. **Castren, M., Nordberg, P., Svensson, I. et al.** Intra-arrest transnasal evaporative cooling: a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness). *Circulation*, 2010, 122, p. 729–736.
14. **Bernard, S., A., Smith, K., Cameron, P. et al.** Induction of therapeutic hypothermia by paramedics after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest: A randomized control trial. *Circulation*, 2010, 122, p. 737–742.
15. **Becker, L. B.** Cooling heads and hearts versus cooling our heels. *Circulation*, 2010, 122, p. 679–681.

Prof. emer. MUDr. Karel Škarvan, FNM
Department Anästhesie
Universitätsspital Basel
e-mail: skarvan@bluewin.ch