

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«ΟΙ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΕΣ ΟΡΜΟΝΕΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΚΟΠΗ:
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ»**

ΔΙΑΜΑΝΤΟΠΟΥΛΟΥ ΕΛΕΝΗ-ΒΑΡΒΑΡΑ

ΑΘΗΝΑ,

ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2020

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ
ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ
ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
Της Μεταπτυχιακής Φοιτήτριας Ελένης-Βαρβάρας Διαμαντοπούλου

Εξεταστική Επιτροπή

- Ιακωβίδου Νικολέττα, Επιβλέπουσα
- Ξάνθος Θεόδωρος
- Χαλκιάς Αθανάσιος

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίστηκε από τη ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Συνεδρίαση της/...../.....για την αξιολόγηση και εξέταση της υποψήφιας κας Διαμαντοπούλου Ελένης-Βαρβάρας, συνεδρίασε σήμερα .../.../....

Η Επιτροπή διαπίστωσε ότι η Διπλωματική Εργασία της κας Διαμαντοπούλου, με τίτλο «Οι θυρεοειδικές ορμόνες στην ανακοπή: βιβλιογραφική ανασκόπηση», είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειρισταωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή, αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's). Στην ψηφοφορία για τη βαθμολογία, ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους, για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους, και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους

Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

- Ιακωβίδου Νικολέττα, Επιβλέπουσα,
- Ξάνθος Θεόδωρος,
- Χαλκιάς Αθανάσιος,

Στον Σταύρο και την Ελευθερία, με αγάπη

Στους γονείς μου, με απεριόριστη ευγνωμοσύνη

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους καθηγητές μου και μέλη της τριμελούς επιτροπής για την κριτική, την καθοδήγηση και την υποστήριξη στη συγγραφή της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Ένα ιδιαίτερο ευχαριστώ στον επίκουρο καθηγητή φαρμακολογίας κύριο Ιορδάνη Μουρούζη, του οποίου η συμβολή στην περάτωση της εργασίας υπήρξε καθοριστική.

Τέλος, ευχαριστώ θερμά τα αδέρφια μου, για τη συμπαράσταση, την καθοδήγηση αλλά και τις παρεμβάσεις τους, οι οποίες υπήρξαν καίριες στις πιο κρίσιμες στιγμές κατά την περίοδο της συγγραφής.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Εισαγωγή	11
Μέρος πρώτο	17
1. Καρδιοαναπνευστική ανακοπή	19
1.1. Ορισμός	19
1.2. Επιδημιολογία	19
1.3. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί	19
1.4. Νεότερα παθοφυσιολογικά μοντέλα	22
1.5. Πρόγνωση	24
1.6. Αιτιολογία	28
2. Καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση	33
2.1. Βασική υποστήριξη της ζωής	33
2.2. Εξειδικευμένη υποστήριξη της ζωής	35
2.3. Φάρμακα στην καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση	36
Αγγειοσυσπαστικά	36
Ανταρρυθμικά	37
Λοιπά Φάρμακα	39
2.4. Φροντίδα μετά την αναζωογόνηση	42
2.5. Υπο μελέτη φαρμακευτικές θεραπείες	44
Β-αναστολείς	44
Αγγειοδιασταλτικά	45
Οπιοειδή	46
Κυκλοσπορίνη	46
Εισπνεόμενα αναισθητικά	46
Ενδοθηλίνη	46
Θυρεοειδικές ορμόνες	47
Μέρος δεύτερο	53
1. Σκοπός	55
2. Υλικά και μέθοδοι	55
3. Αποτελέσματα	56
4. Συζήτηση	62
5. Συμπέρασμα	64
Ελληνική περίληψη	69
Αγγλική Περίληψη	71
Συνομογραφίες	73
Βιβλιογραφία	75

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στην Ευρώπη, η επίπτωση της αιφνίδιας καρδιακής ανακοπής εκτιμάται σε 0,4-1 άτομα ανά 1.000 ανά έτος. Αυτό σημαίνει ότι περίπου 350.000 έως 700.000 άνθρωποι κάθε χρόνο πέφτουν θύματα καρδιακής ανακοπής (1-3). Η θνητότητα της εξω-νοσοκομειακής καρδιακής ανακοπής παραμένει η ίδια εδώ και περισσότερα από 30 χρόνια (4-6). Παρά το γεγονός ότι έχουν διεξαχθεί πολυάριθμες μελέτες στον τομέα της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης (ΚΑΑ), το ποσοστό επιβίωσης των θυμάτων καρδιακής ανακοπής παραμένει μεταξύ 5-15% (7).

Ο αιφνίδιος θάνατος λόγω καρδιακής ανακοπής αποτελεί μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις που αντιμετωπίζει η σύγχρονη ιατρική εξαιτίας τόσο του μεγάλου αριθμού των ασθενών που εμπλέκονται, όσο και των τεράστιων κοινωνικών και οικονομικών επιπτώσεων.

Δεκαπέντε δευτερόλεπτα μετά την καρδιακή ανακοπή, ο ασθενής παρουσιάζει έκπτωση επιπέδου επικοινωνίας, το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα γίνεται ισοηλεκτρικό μετά από 30 δευτερόλεπτα, οι κόρες παρουσιάζουν μυδρίαση έπειτα από 60 δευτερόλεπτα, ενώ σε 90-300 δευτερόλεπτα επέρχεται εγκεφαλική βλάβη. Η άμεση παρέμβαση είναι καθοριστική, καθώς μη αναστρέψιμη βλάβη μπορεί να επέλθει σε πολύ μικρό χρονικό διάστημα (8).

Η θεραπευτική προσέγγιση ενός ασθενούς με καρδιακή ανακοπή είναι πολύπλοκη, τόσο ως προς την αρχική προσπάθεια ανάνηψης όσο και στον τομέα της φροντίδας μετά την αναζωογόνηση. Η χορήγηση φαρμάκων αποτελεί ένα μόνο κομμάτι αυτής της προσέγγισης. Τα τελευταία χρόνια έχει αρχίσει μια έντονη συζήτηση σχετικά με τις φαρμακοθεραπευτικές επιλογές όσον αφορά στην ΚΑΑ. Νεότερες και συνεχιζόμενες μελέτες προσπαθούν να υποδείξουν τον ρόλο των φαρμάκων όπως η βασοπρεσσίνη, η αμιωδαρόνη, η θεοφυλλίνη και πιο καινοτόμες προσεγγίσεις, όπως οι θυρεοειδικές ορμόνες και η ενδοθηλίνη (8). Απαιτείται συμπληρωματική έρευνα για τον προσδιορισμό του ρόλου εναλλακτικών τεχνικών για τη βελτίωση της ροής αίματος κατά τη διάρκεια της καρδιακής ανακοπής, με σκοπό τη μεγιστοποίηση της περιόδου επιτυχούς παρέμβασης. Πρόσφατες έρευνες έχουν αναφέρει ότι ένας συνδυασμός φαρμάκων και άλλων θεραπευτικών προσεγγίσεων

μπορεί να αποτρέψει την εμφάνιση των σοβαρών βιολογικών συνεπειών της παρατεταμένης καρδιακής ανακοπής (9).

Παρά την καλύτερη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της βλάβης από ισχαιμία και επαναιμάτωση, έχουμε κάνει μικρή μόνο πρόοδο όσον αφορά στην επιβίωση ασθενών με ακέραιη εγκεφαλική λειτουργία μετά από ανακοπή. Οι φαρμακευτικές παρεμβάσεις που χρησιμοποιούνται σήμερα στην ΚΑΑ συμβάλλουν στην επαναφορά της κυκλοφορίας και στη βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων. Ωστόσο, το σκεπτικό αυτό αλλάζει και οι νέες θεραπευτικές παρεμβάσεις που δοκιμάζονται στοχεύουν στη βελτίωση της κυτταρικής επιβίωσης, αναστέλλοντας τους μηχανισμούς νέκρωσης-απόπτωσης ή ενισχύοντας τους μηχανισμούς άμυνας του κυττάρου στο στρες (10).

Πρόσφατες μελέτες παρέχουν αρκετά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι οι θυρεοειδικές ορμόνες (ΤΗ) έχουν προστατευτική δράση ενάντια στη βλάβη από ισχαιμία και επαναιμάτωση (11). Η μακροχρόνια αντίληψη ότι οι ΤΗ μπορεί να είναι επιβλαβείς στην ισχαιμία είχε περιορίσει την κλινική τους χρήση, ωστόσο νεότερα δεδομένα έρχονται να καταρρίψουν αυτόν τον μύθο και να αναδείξουν τη σημαντική καρδιοπροστατευτική δράση τους και τη δυνατότητά τους να αυξάνουν την ανοχή του μυοκαρδίου στην ισχαιμία (12). Αυτή η μοναδική ιδιότητα των ΤΗ οφείλεται στο γεγονός ότι η δράση τους διαφοροποιείται ανάλογα με την κατάσταση του μυοκαρδίου (ισχαιμική ή μη), οδηγώντας σε περιορισμό της βλάβης από ισχαιμία – επαναιμάτωση, μέσω της επίτευξης μιας ευνοϊκής ισορροπίας ανάμεσα σε μηχανισμούς που σχετίζονται με την απόπτωση και την επιβίωση αντίστοιχα. Αυτό αποδείχθηκε σε πειραματικά μοντέλα, όπου η οξεία χορήγηση τριωδοθυρονίνης (Τ3) στην επαναιμάτωση και μάλιστα σε δόση η οποία είχε ευνοϊκή επίδραση στο πάσχον μυοκάρδιο, χωρίς δυσμενείς επιπτώσεις στους φυσιολογικούς ιστούς, οδήγησε σε ανάκτηση της καρδιακής λειτουργίας στην περίοδο μετά την ισχαιμία, καθώς και σε μικρότερη μυοκαρδιακή βλάβη. Φαίνεται ότι η δράση αυτή διαμεσολαβείται από τους θυρεοειδικούς υποδοχείς (13). Επιπλέον, η Τ3 φαίνεται να συμβάλλει στη βελτίωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης μετά την ισχαιμία.

Αυτές οι κυτταροπροστατευτικές ιδιότητες των ΤΗ έχουν φανεί και σε μοντέλα ισχαιμίας-επαναιμάτωσης του εγκεφάλου, γεγονός με σημαντικές προεκτάσεις στην καρδιακή ανακοπή και αναζωογόνηση. Συγκεκριμένα, η χορήγηση Τ3 οδήγησε σε μείωση του ιστικού εμφράκτου και του οιδήματος μετά από *in vivo* πρόκληση ισχαιμίας-επαναιμάτωσης του εγκεφάλου σε πειραματόζωα (14). Παρομοίως, η χορήγηση ΤΗ σε μοντέλο αγγειακού εγκεφαλικού μείωσε τη βλάβη μέσω αναστολής της προ-αποπτωτικής οδού της p38 MAPK (15).

Παλαιότερες πειραματικές και κλινικές μελέτες έδειξαν ότι αμέσως μετά από ένα επεισόδιο καρδιακής ανακοπής και αναζωογόνησης συμβαίνει μια ταχεία και δραματική πτώση των θυρεοειδικών ορμονών, που σηματοδοτεί τη δημιουργία μιας οξείας υποθυρεοειδικής κατάστασης (16,17). Η πτώση, ειδικά, των επιπέδων της Τ3 και της θυρεοτροπίνης βρέθηκε να συσχετίζεται σημαντικά με την έκβαση της αναζωογόνησης (18). Με βάση αυτά τα δεδομένα πραγματοποιήθηκαν αρχικές μελέτες χορήγησης ΤΗ σε πειραματικά μοντέλα καρδιακής ανακοπής και αναζωογόνησης, τα οποία έδωσαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα (16,17). Ωστόσο, οι κυτταροπροστατευτικές ιδιότητες των ΤΗ δεν είχαν ακόμη αναγνωρισθεί και οι ΤΗ θεωρούνταν ως ένα ακόμη ινότροπο που θα μπορούσε να ενισχύσει την επαναφορά της κυκλοφορίας. Στη σύγχρονη εποχή ο ρόλος των θυρεοειδικών ορμονών αποκτά ακόμη μεγαλύτερο ενδιαφέρον, καθώς η αποτελεσματικότητα παρεμβάσεων όπως η στοχευμένη διατήρηση της θερμοκρασίας, η οποία έχει αποδειχτεί ότι προστατεύει την εγκεφαλική λειτουργία (19), φαίνεται να εξαρτάται από τα επίπεδα τους. Συγκεκριμένα, πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η μη επιβίωση ασθενών μετά από καρδιακή ανακοπή, επιτυχή αναζωογόνηση και εφαρμογή υποθερμίας, σχετίζεται με την αναστολή της μετατροπής της θυροξίνης (Τ4) σε Τ3 (20).

Λαμβάνοντας υπόψιν τα παραπάνω δεδομένα, σκοπεύουμε να διεξαγάγουμε μια συστηματική ανασκόπηση, προκειμένου να αναδείξουμε τον ρόλο των θυρεοειδικών ορμονών στην ΚΑΑ και τη βλάβη από ισχαιμία/επαναιμάτωση. Στόχος μας είναι να διαπιστώσουμε εάν κατά τη διάρκεια της καρδιοαναπνευστικής ανακοπής καταγράφεται μεταβολή στη λειτουργία του θυρεοειδούς και, αν ναι, ποια είναι αυτή, καθώς και κατά πόσο η άμεση χορήγηση θυρεοειδικών ορμονών κατά τη διάρκεια της αναζωογόνησης σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά επαναφοράς της

αυτόματης κυκλοφορίας (ROSC). Επίσης, σκοπεύουμε να αναζητήσουμε αν καταγράφονται αλλαγές στη λειτουργία του θυρεοειδούς στην περίοδο μετά την αναζωογόνηση, αλλά και κατά πόσο υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της ρύθμισης της λειτουργίας του θυρεοειδούς και της βελτίωσης της νευρολογικής έκβασης.

ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ

1. ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΑΚΟΠΗ

1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ

Η καρδιοαναπνευστική ανακοπή ορίζεται ως η διακοπή της μηχανικής δραστηριότητας της καρδιάς, η οποία διαπιστώνεται με απουσία ανταπόκρισης, ψηλαφητού σφυγμού και αναπνευστικής λειτουργίας (21).

Ο όρος αιφνίδιος θάνατος αναφέρεται σε έναν απρόσμενο θάνατο από καρδιαγγειακό αίτιο σε άτομο με ή χωρίς υποκείμενη καρδιαγγειακή νόσο, μετά από καρδιακή ανακοπή, που συμβαίνει μέσα σε μία ώρα από την έναρξη οξείας συμπτωματολογίας (22,23).

1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η αιφνίδια καρδιακή ανακοπή ευθύνεται για 180.000 έως 250.000 θανάτους ετησίως στις Ηνωμένες Πολιτείες, ενώ, παγκοσμίως, η επίπτωση του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου εκτιμάται από 4 έως 5 εκατομμύρια περιπτώσεις τον χρόνο (24). Όσον αφορά στο φύλο, φαίνεται ότι η αναλογία ανδρών και γυναικών είναι 3:1, γεγονός που, πιθανά, οφείλεται στη μεγαλύτερη επίπτωση των στεφανιαίων συμβαμάτων στον ανδρικό πληθυσμό (25). Τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι η πιο συχνή αιτία καρδιακής ανακοπής και αιφνίδιου θανάτου κι αποτελούν δυσεπίλυτο υγειονομικό πρόβλημα. Πάνω από 7 εκατομμύρια άνθρωποι πεθαίνουν ετησίως από οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, αριθμός που αντιστοιχεί στο 12,8% των θανάτων συνολικά. Στην Ευρώπη, ένας στους έξι άνδρες και μία στις επτά γυναίκες καταλήγουν από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Παρά την πρόοδο που έχει σημειωθεί όσον αφορά στη θεραπεία των καρδιαγγειακών παθήσεων, το ποσοστό ανάνηψης θυμάτων καρδιακής ανακοπής παραμένει πολύ χαμηλό, ενώ υπάρχει ισχυρή συσχέτιση με τον αρχικό ρυθμό ανακοπής.

1.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΑΚΟΠΗΣ

Ο ακριβής μηχανισμός αιμοδυναμικής κατάρρευσης σε έναν μεμονωμένο ασθενή είναι, συχνά, αδύνατο να καθοριστεί, αφού στη μεγάλη πλειοψηφία των θυμάτων αιφνίδιου θανάτου η καρδιακή δραστηριότητα δεν παρακολουθείται κατά τη στιγμή

της κατάρρευσης. Επομένως, συμπεράσματα σχετικά με τον μηχανισμό αντλούνται μόνο με βάση τις πληροφορίες που λαμβάνονται σε δεύτερο χρόνο.

Ωστόσο, υπάρχουν και καταγεγραμμένα περιστατικά όπου είτε η ανακοπή συνέβη παρουσία μάρτυρα, ενδονοσοκομειακά, είτε πρόκειται για ασθενείς νοσηλευόμενους υπό συνεχές monitoring, όπως για παράδειγμα εντός μιας μονάδας εμφραγμάτων ή που φέρουν συσκευή εικοσιτετράωρης καταγραφής ρυθμού ή μόνιμο εμφυτεύσιμο απινιδωτή (ICD).

Κατά την αρχική εκτίμηση ρυθμού στην καρδιακή ανακοπή συναντάμε τέσσερις ρυθμούς: την ασυστολία, την άσφυγη ηλεκτρική δραστηριότητα (PEA), την κοιλιακή μαρμαρυγή (VF) και την άσφυγη κοιλιακή ταχυκαρδία (PVT). Οι δύο πρώτοι κατατάσσονται στους μη απινιδώσιμους ρυθμούς, καθώς έχει αποδειχθεί ότι δεν ανταποκρίνονται σε χορήγηση ηλεκτρικής εκκένωσης, ενώ οι δύο τελευταίοι αποτελούν τους απινιδώσιμους ρυθμούς (26).

Στην πλειοψηφία των καταγεγραμμένων περιστατικών, ως αρχικός ρυθμός αναγνωρίζονται η VF και η PVT (27-29). Στους ασθενείς με ICD σε ποσοστό 20%-35% ο θάνατος προκαλείται από αρρυθμία, που, συνήθως, πρόκειται για PEA, η οποία είτε είναι πρωτοπαθής, είτε εμφανίζεται μετά από ηλεκτρική εκκένωση του απινιδωτή (29).

Σε εξωνοσοκομειακή ανακοπή, όταν δεν μπορεί να καθοριστεί ο ακριβής χρόνος έναρξης, ούτε η αρχική υποκείμενη αρρυθμία, ο πιο συχνός ρυθμός που αναγνωρίζεται κατά την άφιξη της ομάδας αναζωογόνησης είναι η ασυστολία (30), γεγονός που συσχετίζεται με τη διάρκεια της ανακοπής. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η ασυστολία συχνά είναι το αποτέλεσμα VF που προϋπάρχει για αρκετά λεπτά και, κατόπιν, οδηγεί στην απώλεια της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς ως αποτέλεσμα της υποξίας, της οξέωσης και του θανάτου του μυοκαρδιακού ιστού (31).

Όταν ο αρχικός ρυθμός είναι ασυστολία, η πιθανότητα επιτυχούς αναζωογόνησης και ROSC είναι χαμηλή, ακόμα κι αν στη συνέχεια ακολουθεί VF ή PVT. Μόνο το 10% των ασθενών θυμάτων εξω-νοσοκομειακής ανακοπής με αρχικό ρυθμό

ασυστολία επιβιώνουν μέχρι την εισαγωγή τους σε νοσοκομείο, ενώ μόνο το 0%-2% θα εξέλθει από το νοσοκομείο (32-34).

Η κακή έκβαση σε ασθενείς με ασυστολία ή βραδυκαρδία οφειλόμενη σε πολύ αργό ιδιοκοιλιακό ρυθμό, πιθανώς, αντανακλά την παρατεταμένη διάρκεια της καρδιακής ανακοπής (συνήθως περισσότερο από τέσσερα λεπτά) και την παρουσία σοβαρής, μη αναστρέψιμης βλάβης του μυοκαρδίου. Οι παράγοντες που σχετίζονται με επιτυχή αναζωογόνηση ασθενών με αρχικό ρυθμό ασυστολία περιλαμβάνουν την άμεση, αυθόρμητη μετατροπή του σε απινιδώσιμο ρυθμό, την ανακοπή παρουσία μαρτύρων και, άρα, την άμεση έναρξη ΚΑΑ, τη νεαρή ηλικία του θύματος καθώς και την άμεση άφιξη της ομάδας αναζωογόνησης (32,34,35).

Οι ασθενείς με καρδιακή ανακοπή και αρχικό ρυθμό PEA έχουν, επίσης, πτωχή πρόγνωση.

Σε ασθενείς με ασυστολία ή PEA, συχνά, η πνευμονική εμβολή αποτελεί το αίτιο της ανακοπής, ενώ σε ασθενείς με αργό ιδιοκοιλιακό ρυθμό το αίτιο συνήθως αφορά σε μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια.

Η έκβαση είναι καλύτερη όταν ο αρχικός ρυθμός είναι VF, όπου η επιβίωση μέχρι την άφιξη σε νοσοκομείο σε θύματα εξωνοσοκομειακής ανακοπής υπολογίζεται στο 25%-40% (36-38). Η συνήθης υποκείμενη αιτία καρδιακής ανακοπής στους ασθενείς αυτούς είναι το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (37,38)

Τέλος, για τους ασθενείς με PVT η επιβίωση υπολογίζεται στο 65%-70%, καθώς τείνουν να έχουν μικρότερη επίπτωση από προηγούμενο έμφρακτο και μεγαλύτερο κλάσμα εξώθησης σε σχέση με τους ασθενείς που εμφανίζουν VF (39).

Στο 80% των ασθενών με VF/PVT, η εμμένουσα κοιλιακή αρρυθμία είναι επακόλουθο ανάπτυξης επαναλαμβανόμενης κοιλιακής αρρυθμίας, ιδίως ριπών μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας (nonsustained VT, NSVT) (27). Φαίνεται ότι αυτές οι αρρυθμίες προϋπάρχουν για ποικίλο χρονικό διάστημα προ της ανακοπής με αρχικό ρυθμό VF/PVT.

Η μονόμορφη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία μπορεί να επιταχυνθεί και να γενικευτεί σε VF. Επίσης, μια πολύμορφη εμμένουσα VT μπορεί να εκφυλιστεί σε VF. Σε αυτή την περίπτωση, αν δεν υπάρχει παράταση του συμπλέγματος QT, συχνά η VF είναι το αποτέλεσμα μιας υποκείμενης ισχαιμίας, ενώ πολύ σπάνια μπορεί να οφείλεται σε κάποια γενετική ανωμαλία που σχετίζεται με κατεχολαμινεργική πολύμορφη VT. Μπορεί επίσης να προκύψει από την επίκτητη ή συγγενή παράταση του QT. Η VF μπορεί, τέλος, να αποτελεί την πρωτοπαθή αρρυθμία.

1.4 ΝΕΟΤΕΡΑ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ

Σύμφωνα με τα ισχύοντα πρωτόκολλα της Διεθνούς Επιτροπής για την Αναζωογόνηση (ILCOR), η θεραπεία που ακολουθείται κατά τη διάρκεια της καρδιοαναπνευστικής ανακοπής βασίζεται στον ρυθμό (40). Έτσι, δεν λαμβάνεται υπόψιν το γεγονός ότι η μετά την ανακοπή περίοδος δεν είναι στατική, αλλά κατά την πάροδο του χρόνου επισυμβαίνουν παθοφυσιολογικές μεταβολές.

Νεότερες έρευνες προτείνουν ένα πρωτοπόρο μοντέλο ΚΑΑ, το οποίο δίνει έμφαση στην παθοφυσιολογία της ανακοπής και αντικατοπτρίζει τη χρονοεξαρτώμενη εξέλιξη αυτής. Σύμφωνα με αυτό το μοντέλο προτείνονται τρεις φάσεις της καρδιοαναπνευστικής ανακοπής: η ηλεκτρική, η κυκλοφορική και η μεταβολική (Εικόνα 1).

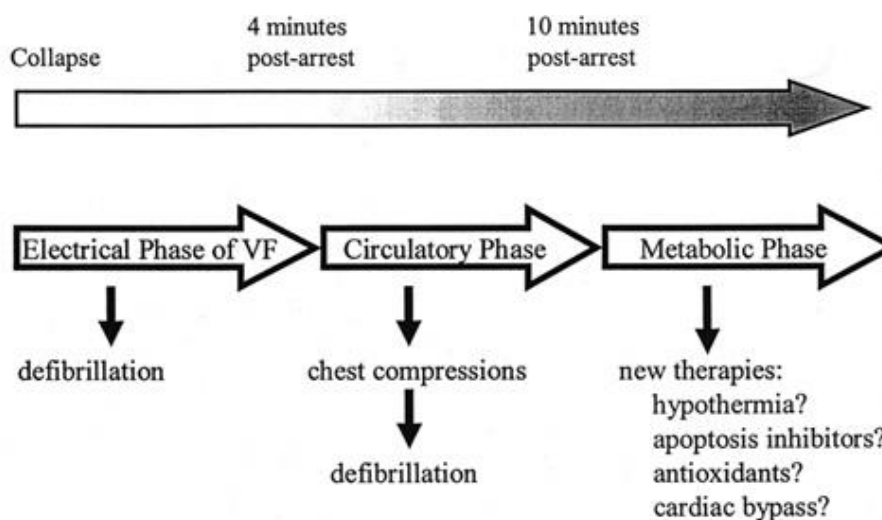
Η ηλεκτρική φάση αντιστοιχεί στα τέσσερα πρώτα λεπτά μετά την ανακοπή, κατά τη διάρκεια των οποίων η έγκαιρη απινίδωση είναι εξαιρετικής σημασίας και μπορεί να οδηγήσει σε ROSC σε ποσοστό έως και 50% (41).

Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου η καρδιά διατηρεί την οξυγόνωσή της, ωστόσο μια ηλεκτρική αρρυθμία (όπως η VF ή η PVT) έχει σταματήσει την καρδιακή μηχανική δραστηριότητα. Σε αυτή τη φάση η απινίδωση είναι προτεραιότητα. Η πρώιμη απινίδωση στην ηλεκτρική φάση είναι σύσταση κατηγορίας I της ILCOR (40).

Στην κυκλοφορική φάση, δηλαδή στο διάστημα από το τέταρτο έως το δέκατο λεπτό μετά την καρδιακή ανακοπή, προτεραιότητα αποτελεί η έναρξη ΚΑΑ με σκοπό την

παροχή οξυγόνου (O₂) στην καρδιά και σε άλλα όργανα, ακολουθούμενη από απινίδωση, η οποία μπορεί να καθυστερήσει κατά 1-3 λεπτά. Τώρα η καρδιά έχει σταματήσει να αιματώνεται, οπότε η απινίδωση είναι απίθανο να είναι αποτελεσματική. Επομένως, με την έγκαιρη έναρξη ΚΑΑ επιτυγχάνεται η βελτίωση της ροής μέσω των στεφανιαίων αγγείων και, άρα, η οξυγόνωση της καρδιάς, γεγονός που μπορεί να αυξήσει τις πιθανότητες επιτυχούς απινίδωσης (41).

Η μεταβολική φάση αφορά στο διάστημα πέρα των δέκα λεπτών από την καρδιακή ανακοπή. Η αποτελεσματικότητα τόσο της απινίδωσης όσο και της ΚΑΑ ακολουθούμενης από απινίδωση μειώνεται τώρα, με αποτέλεσμα χαμηλότερα ποσοστά ROSC. Αυτό μπορεί να οφείλεται είτε σε μη αναστρέψιμη βλάβη, είτε σε αποτυχία των θεραπευτικών μέσων που κατέχουμε (41). Η γενικευμένη ισχαιμία οδηγεί στην είσοδο στην κυκλοφορία μεταβολικών παραγόντων που οδηγούν σε περαιτέρω βλάβη. Για παράδειγμα, η βλάβη από ισχαιμία και επαναιμάτωση του εντέρου μπορεί να οδηγήσει σε μικροβιαίμια από Gram αρνητικά βακτήρια που φυσιολογικά αποικίζουν την εντερική χλωρίδα, με αποτέλεσμα σήψη και περαιτέρω αιμοδυναμική επιβάρυνση (42). Έρευνες σε κυτταρικό επίπεδο αναδεικνύουν ότι σε αυτήν τη φάση ο κυτταρικός θάνατος δεν οφείλεται στην ισχαιμία από μόνη της, αλλά στην επαναιμάτωση (43).



Εικόνα 1: Οι 3 φάσεις της καρδιακής ανακοπής.

Η ηλεκτρική φάση αντιστοιχεί στο χρονικό διάστημα από την έναρξη της ανακοπής και για τα επόμενα 4 λεπτά, όπου η ηλεκτρική ανάταξη αποτελεί πρωταρχικό στόχο. Ακολουθεί η κυκλοφορική φάση για τα επόμενα 6 λεπτά, όπου θεραπευτικά έχει θέση η ΚΑΑ ακολουθούμενη από απινίδωση. Μετά το 10^ο λεπτό εκδηλώνεται η μεταβολική φάση, όπου τα θεραπευτικά μέσα που κατέχουμε προσφέρουν μειωμένες πιθανότητες για ROSC, ενώ βρίσκεται υπό μελέτη η χρησιμότητα διάφορων νέων μέσων, όπως η υποθερμία.

Πηγή: Hall J, Schmidt G, Kress J. Principles of critical care. 4th edition.

1.5 ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η πρόγνωση για τα θύματα καρδιοαναπνευστικής ανακοπής παραμένει πτωχή και αυτό οφείλεται σε ποικίλους παράγοντες (π.χ. καθυστέρηση στην έναρξη της ΚΑΑ, καθυστέρηση στη χορήγηση απινίδωσης, προχωρημένη ηλικία). Επίσης, φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση με το αν η ανακοπή συνέβη εντός ή εκτος νοσοκομείου.

Θα εξετάσουμε την πρόγνωση των ασθενών:

- A. Θυμάτων εξωνοσοκομειακής ανακοπής, έως την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο ή/και την έξοδό τους
- B. Θυμάτων ενδονοσοκομειακής ανακοπής, έως την έξοδό τους από το νοσοκομείο
- Γ. Σε συνάρτηση με τη νευρολογική έκβαση

A.

Ανάμεσα στους παράγοντες που φαίνεται να επηρεάζουν την έκβαση σε θύματα εξωνοσοκομειακής καρδιοαναπνευστικής ανακοπής, ο πιο κρίσιμος είναι ο χρόνος προ της έναρξης της ΚΑΑ, καθώς η μείωση αυτού του διαστήματος σχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα ανάκτησης σφυγμού και ROSC. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με διάφορους τρόπους:

- Ταχεία ανταπόκριση του Εθνικού Κέντρου Άμεσης Βοήθειας. Η μείωση του διαστήματος απόκρισης σε οκτώ λεπτά ή λιγότερο έχει προταθεί ως ένας τρόπος βελτίωσης της πρόγνωσης της καρδιακής ανακοπής. Ωστόσο, λόγω ποικίλων παραγόντων, αυτό δεν είναι πάντα εφικτό.
- Άμεση έναρξη ΚΑΑ από κάποιον μάρτυρα. Αποτελεί σημαντικό παράγοντα που παίζει καθοριστικό ρόλο στην πρόγνωση θύματος εξω-νοσοκομειακής ανακοπής, καθώς η πρώιμη αποκατάσταση ή βελτίωση της κυκλοφορίας φαίνεται να οδηγεί σε αύξηση των ποσοστών επιβίωσης και σε καλύτερη νευρολογική έκβαση. Παρόλα αυτά, συχνά δεν εκτελείται αναζωογόνηση από μάρτυρες της ανακοπής, καθώς υπάρχει έλλειψη εκπαίδευσης σε μη επαγγελματίες υγείας, ενώ, επίσης, αναφέρεται σαν ανασταλτικός παράγοντας και ο φόβος μετάδοσης ασθενειών.
- Πρώιμη απινίδωση. Όταν υπάρχει ένδειξη για απινίδωση, αυτή πρέπει να διενεργείται το συντομότερο δυνατόν.

- Χρήση αυτόματου εξωτερικού απινιδωτή (AED). Στις περισσότερες μελέτες, η χρήση του φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά επιβίωσης.

Στην πτωχή πρόγνωση θυμάτων εξωνοσοκομειακής ανακοπής συμβάλλουν αφενός η καθυστερημένη έναρξη ΚΑΑ και η παρουσία ασυστολίας ή ΡΕΑ, αφετέρου μια σειρά παραγόντων που μειώνουν τις πιθανότητες ανανάψης με καλό νευρολογικό status, όπως:

- Η σήψη
- Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο με σοβαρό νευρολογικό έλλειμμα
- Ιστορικό δύο ή περισσότερων χρόνιων νοσημάτων
- Ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου
- Ιστορικό καρκίνου ή νόσου Alzheimer
- Παρατεταμένη ΚΑΑ για περισσότερα από 5 λεπτά (38, 44-47).

Επιπλέον, πτωχούς προγνωστικούς δείκτες για ασθενείς που ανανήπτουν και επιβιώνουν έως τη διακομιδή στο νοσοκομείο αποτελούν:

- Το παρατεταμένο κώμα μετά την ΚΑΑ
- Υπόταση, πνευμονία, ή/και νεφρική ανεπάρκεια μετά την ΚΑΑ
- Ανάγκη για μηχανική υποστήριξη της αναπνοής
- Ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας σταδίου III ή IV κατά New York Heart Association (NYHA)
- Προχωρημένη ηλικία

Σε μια προσπάθεια πρόβλεψης της πιθανότητας επιβίωσης μετά από καρδιοαναπνευστική ανακοπή έχουν προταθεί διάφορα risk scores, τα οποία βασίζονται σε ποικίλα χαρακτηριστικά των ασθενών.

Συγκεκριμένα, το NULL-PLEASE score, το οποίο βασίστηκε σε μονοκεντρική αναδρομική μελέτη κοόρτης 547 ασθενών με εξωνοσοκομειακή ανακοπή το χρονικό διάστημα από το 2013 ως το 2016, αξιολογεί τον κίνδυνο θνητότητας λαμβάνοντας υπόψιν τα παρακάτω κριτήρια:

- Μη απινιδώσιμος ρυθμός

- Ανακοπή απουσία μάρτυρα
- Παρατεταμένη περίοδος χωρίς ροή στεφανιαίων-Καθυστέρηση έναρξης ΚΑΑ
- Παρατεταμένη περίοδος με χαμηλή ροή στεφανιαίων-ROSC μετά από 30 λεπτά ανακοπής
- pH (αρτηριακό)<7,2
- Γαλακτικό οξύ > 7 mmol/L
- Τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια
- Ηλικία >85 ετών
- Συνέχιση της ΚΑΑ και κατά την άφιξη στο νοσοκομείο
- Μη καρδιακό αίτιο ανακοπής (48)

Οι ασθενείς με 5 ή περισσότερα από τα ανωτέρω χαρακτηριστικά φάνηκε ότι είχαν τριπλάσιες πιθανότητες θνητότητας από αυτούς με 0 έως 4.

Το CREST score αξιολογεί τον κίνδυνο κυκλοφορικού θανάτου μετά ROSC, λαμβάνοντας υπόψιν τις εξής παραμέτρους:

- Προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσος
- Μη απινιδώσιμος ρυθμός
- Κλάσμα εξώθησης <30%
- Ασθενής σε καταπληξία
- Περίοδος ισχαιμίας προ του ROSC>25 λεπτά

Ο κίνδυνος θανάτου αυξάνεται με κάθε επιπλέον κριτήριο, ξεκινώντας από ποσοστό θνητότητας 10% όταν το CREST score είναι 0 και καταλήγοντας σε 50% όταν το CREST score είναι 5 (49).

B.

Αναφορικά με τα θύματα ενδονοσοκομειακής ανακοπής, η πρόγνωση είναι επίσης πτωχή. Συγκεκριμένα, τα ποσοστά επιβίωσης και εξόδου από το νοσοκομείο κυμαίνονται μεταξύ 6% και 19%, ενώ τα τελευταία χρόνια έχουν καταγραφεί στοιχεία που αναδεικνύουν πρόοδο (50-56).

Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες κλινικές παράμετροι που φαίνεται να συνηγορούν υπέρ μεγαλύτερης πιθανότητας επιβίωσης μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο:

- Ανακοπή παρουσία μάρτυρα
- Απινιδώσιμος αρχικός ρυθμός ανακοπής
- Ανάκτηση σφυγμού μέσα στα πρώτα 10 λεπτά της ΚΑΑ
- Ανακοπή τις ώρες αιχμής (Δευτέρα έως Παρασκευή, 7 π.μ. έως 11 μ.μ.)
- Αναγνώριση προειδοποιητικών σημείων
- Παρουσία μίας άρτια εκπαιδευμένης και αφοσιωμένης ομάδας αναζωογόνησης με διακριτούς ρόλους και σωστή επικοινωνία (57,58).

Παράγοντες που φαίνεται να σχετίζονται με μειωμένες πιθανότητες επιβίωσης έως την έξοδο από το νοσοκομείο είναι η παρατεταμένη προσπάθεια αναζωογόνησης καθώς και οι πολλαπλές προσπάθειες αναζωογόνησης μέσα στη νοσηλεία (59).

Ο θάνατος σε νοσηλευόμενους ασθενείς-θύματα καρδιοαναπνευστικής ανακοπής συνήθως οφείλεται σε μη καρδιογενές αίτιο, κυρίως σε ανοξική εγκεφαλοπάθεια ή σε αναπνευστικές επιπλοκές της χρόνιας μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής (60). Περίπου το 10% των ασθενών καταλήγουν από εμμένουσα αρρυθμία, ενώ το 30% καταλήγει λόγω χαμηλού κλάσματος εξώθησης ή καρδιογενούς καταπληξίας, συνέπεια καρδιακής ανεπάρκειας (61).

Γ.

Όσον αφορά στη νευρολογική έκβαση, η εισαγωγή στη στοχευμένη διατήρηση της θερμοκρασίας εχει φανεί να προσφέρει επιπλέον όφελος σε ασθενείς που ανένηψαν μετά από καρδιακή ανακοπή. Επίσης, σε μια σειρά ασθενών με καρδιακή ανακοπή λόγω VF στους οποίους αποκαταστάθηκε η αυτόματη κυκλοφορία, η θνητότητα ήταν πολύ χαμηλότερη και η νευρολογική έκβαση καλύτερη, ακόμα και στην περίπτωση που αμέσως μετά την ανακοπή παρέμειναν σε κώμα (62).

1.6 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η αιμοδυναμική κατάρρευση μπορεί να είναι απότοκος διαταραχών στη λειτουργία του αεραγωγού, του αερισμού ή της κυκλοφορίας, τα οποία, αν δεν αναγνωρισθούν εγκαίρως, μπορεί να οδηγήσουν σε καρδιοαναπνευστική ανακοπή (Πίνακας 1).

ΑΠΟΦΡΑΞΗ ΑΕΡΑΓΩΓΟΥ

Η απόφραξη του αεραγωγού μπορεί να είναι μερική ή πλήρης, ενώ, συνήθως, της πλήρους απόφραξης προηγείται η μερική. Η απόφραξη του αεραγωγού οδηγεί σε κόπωση, άπνοια, υποξική εγκεφαλική βλάβη, εγκεφαλικό ή πνευμονικό οίδημα και τελικά καρδιακή ανακοπή.

Αίτια απόφραξης του αεραγωγού αποτελούν:

1. Η καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος, στα πλαίσια κάκωσης της κεφαλής, ενδοεγκεφαλικής νόσου, υπερκαπνίας, κατασταλτικής επίδρασης μεταβολικών διαταραχών (π.χ. υπογλυκαιμία) και φαρμάκων (π.χ. οπιοειδή, αλκοόλ, αναισθητικά φάρμακα), με αποτέλεσμα την απώλεια των προστατευτικών αντανακλαστικών και της βατότητας του αεραγωγού.
2. Ο λαρυγγόσπασμος, συνήθως στα πλαίσια ερεθισμού του ανώτερου αεραγωγού σε ημικωματώδεις ασθενείς με ανέπαφα αντανακλαστικά.
3. Η εισρόφηση αίματος, εμέσματος, ξένου σώματος, βρογχικών εκκρίσεων.
4. Ο βρογχόσπασμος, που οδηγεί σε μείωση του αυλού των μικρών αεραγωγών στον πνεύμονα.
5. Το άμεσο τραύμα στο πρόσωπο ή στον τράχηλο.
6. Η επιγλωττίτιδα.
7. Το φαρυγγικό οίδημα, συνήθως στα πλαίσια λοίμωξης.
8. Η απόφραξη τραχειοστομίας.

Η μερική απόφραξη του αεραγωγού σε ασθενή που διατηρεί επίπεδο συνείδησης θα προκαλέσει αναπνευστική δυσχέρεια, ανησυχία και βήχα, ενώ η αναπνευστική προσπάθεια θα είναι εργώδης. Ο ασθενής μπορεί να παραπονεθεί για δυσκολία στην αναπνοή ή αίσθημα πνιγμονής.

Η πλήρης απόφραξη είναι σιωπηλή, καθώς δεν υπάρχει διακίνηση αέρα στους αεραγωγούς. Τυχόν αναπνευστικές κινήσεις είναι εργώδεις. Η συμμετοχή των επικουρικών μυών οδηγεί σε παράδοξη κινητικότητα του θώρακα και της κοιλίας: ο θώρακας εισέλκεται και η κοιλία εκτείνεται κατά την εισπνοή, ενώ το αντίθετο συμβαίνει κατά την εκπνοή (63,64)

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΕΡΙΣΜΟΥ

Η ανεπάρκεια του αερισμού μπορεί να είναι οξεία ή χρόνια, συνεχής ή παροξυσμική και σοβαρή ώστε να προκαλέσει άπνοια ή και αναπνευστική ανακοπή. Αν δεν αντιμετωπισθεί, θα οδηγήσει δευτεροπαθώς σε καρδιακή ανακοπή. Αναπνευστική ανακοπή συμβαίνει συχνά εξαιτίας συνδυασμού παραγόντων, για παράδειγμα σε ασθενή με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια, λοίμωξη αναπνευστικού, μυϊκή αδυναμία ή κάταγμα πλευρών, που μπορούν να οδηγήσουν σε κόπωση και περαιτέρω καταστολή της αναπνευστικής λειτουργίας. Αν ο αερισμός είναι ανεπαρκής για την ικανοποιητική οξυγόνωση του αίματος, η έλλειψη O₂ στα ζωτικά όργανα θα οδηγήσει σε απώλεια συνείδησης και καρδιακή ανακοπή.

1. Αναπνευστικό ερέθισμα

Προβλήματα που αφορούν στο αναπνευστικό ερέθισμά σχετίζονται με βλάβες του κεντρικού νευρικού συστήματος. Οι αιτίες είναι οι ίδιες με αυτές της απόφραξης του αεραγωγού από καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος.

2. Αναπνευστική προσπάθεια

Προβλήματα που αφορούν στην αναπνευστική προσπάθεια σχετίζονται με βλάβες των αναπνευστικών μυών και της νεύρωσης αυτών. Οι κύριοι αναπνευστικοί μύες είναι το διάφραγμα και οι μεσοπλεύριοι μύες. Οι τελευταίοι νευρώνονται από τα σύστοιχα μεσοπλεύρια νεύρα, τα οποία μπορεί να

παραλύσουν μετά απο βλάβη του νωτιαίου μυελού άνωθεν του συγκεκριμένου επιπέδου. Η νεύρωση του διαφράγματος βρίσκεται στο επίπεδο του τρίτου, τέταρτου και πέμπτου αυχενικού σπονδύλου, επομένως σε σοβαρή βλάβη άνωθεν του πέμπτου αυχενικού σπονδύλου καταργείται η αυτόματη αναπνοή. Ανεπαρκής αναπνευστική προσπάθεια προκαλούμενη από μυϊκή αδυναμία ή νευρική βλάβη συμβαίνει σε πολλές ασθένειες, όπως στη μυασθένεια Gravis, την πολλαπλή σκλήρυνση, το σύνδρομο Guillain Barre, αλλά και σε χρόνιο υποσιτισμό και μακροχρόνια νόσο που οδηγούν σε γενικευμένη μυϊκή ατροφία. Επίσης, περιοριστικές ανωμαλίες του θωρακικού τοιχώματος, όπως η κυφοσκωλίωση, μπορεί να προκαλέσουν αναπνευστική δυσχέρεια.

3. Διαταραχές των πνευμόνων

Διαταραχές αερισμού μπορεί να προκύψουν κι από προβλήματα των πνευμόνων, όπως είναι η πλευριτική συλλογή, η πνευμονία, η παρόξυνση χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, το άσθμα, η πνευμονική εμβολή, το πνευμονικό οίδημα και ο υπό τάση πνευμοθώρακας. Στην τελευταία περίπτωση προκαλείται γρήγορα ανεπάρκεια της ανταλλαγής αερίων, μείωση της φλεβικής επιστροφής στην καρδιά και μείωση της καρδιακής παροχής.

Ένας ασθενής με συνείδηση μπορεί να παραπονείται για δύσπνοια και δυσφορία. Η υποξία και η υπερκαπνία μπορεί, επίσης, να προκαλέσουν ευερεθιστότητα, σύγχυση, λήθαργο και μείωση του επιπέδου συνείδησης. Κατά την κλινική εξέταση μπορεί να αναδειχθούν ταχύπνοια και κυάνωση. Είναι απαραίτητη η λήψη αερίων αρτηριακού αίματος για τον ασφαλή προσδιορισμό της μερικής πίεσης O_2 , διοξειδίου του άνθρακα (CO_2) καθώς και του pH (63). Η κλινική εξέταση και το ιστορικό συνήθως υποδεικνύουν την υποκείμενη αιτία.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Τα προβλήματα στην κυκλοφορία μπορεί να προκαλούνται από πρωτοπαθή καρδιακή νόσο ή από δευτεροπαθείς διαταραχές. Η καρδιά μπορεί να σταματήσει αιφνίδια ή να ανεπαρκεί για κάποιο χρονικό διάστημα πριν σταματήσει.

Η συνηθέστερη αιτία ανακοπής είναι η αρρυθμία, ιδίως η VF προκαλούμενη από έμφραγμα του μυοκαρδίου σε ποσοστό 80%, ενώ στο 20% των περιπτώσεων στεφανιαίας νόσου η ανακοπή αποτελεί την αρχική εκδήλωση. Ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και χαμηλό κλάσμα εξώθησης έχουν υψηλό κίνδυνο για καρδιακή ανακοπή.

Αίτια VF, πέρα από τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, αποτελούν η υπερτασική καρδιοπάθεια, οι βαλβιδοπάθειες, τα κληρονομικά καρδιακά νοσήματα όπως το σύνδρομο παρατεταμένου QT, το σύνδρομο Brugada, οι μυοκαρδιοπάθειες, διάφορα φάρμακα (αντιαρρυθμικά, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, διγοξίνη), ηλεκτρολυτικές διαταραχές, η οξέωση και η ηλεκτροπληξία.

Σοβαρή υποξία και αναιμία, υποθερμία, υπογκαιμία και βαρύ σηπτικό σοκ μπορούν επίσης να οδηγήσουν, δευτεροπαθώς, λόγω υπογκαιμίας, σε επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας και καρδιακή ανακοπή.

Στα σημεία και συμπτώματα της καρδιακής νόσου περιλαμβάνονται ο θωρακικός πόνος, η δύσπνοια, η ταχύπνοια, οι διαταραχές επιπέδου συνείδησης, η υπόταση, η αρρυθμία, η περιφερική αγγειοσύσπασση και η ολιγουρία (63,64).

Πίνακας 1.Συνήθη αίτια καρδιακής ανακοπής

Ισχαιμική καρδιακή νόσος

- Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου
- Ανώμαλη έκφυση στεφανιαίων αρτηριών
- Σπασμός στεφανιαίων αγγείων

Συγγενείς καναλοπάθειες

- Σύνδρομο μακρού QT
- Σύνδρομο βραχέος QT
- Σύνδρομο Brugada
- Σύνδρομο πρώιμης επαναπόλωσης
- Κατεχολαμινεργική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία

Μυοκαρδιοπάθειες

- Αλκοολική
- Υπερτροφική
- Ιδιοπαθής
- Σχετιζόμενη με παχυσαρκία
- Κιρρωτική
- Μυοκαρδίτιδα
- Αρρυθμιόγνος μυοκαρδιοπάθεια δεξιάς κοιλίας

Καρδιακή ανεπάρκεια

- Ιδιαίτερα με κλάσμα εξώθησης < 35%

Βαλβιδοπάθειες

- Στένωση αορτικής βαλβίδας

Συγγενείς καρδιοπάθειες

- Τετραλογία Fallot

Άλλα αίτια

- Σοβαρές ηλεκτρολυτικές διαταραχές
- Μαζική πνευμονική εμβολή

2. ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗ

Ο όρος ΚΑΑ χρησιμοποιείται για να περιγράψει την αλληλουχία των ενεργειών που διενεργούνται από την στιγμή της αναγνώρισης ενός θύματος καρδιακής ανακοπής και στοχεύουν στην επαναφορά του στη ζωή και στη σταθεροποίηση των ζωτικών λειτουργιών του (Εικόνα 2).

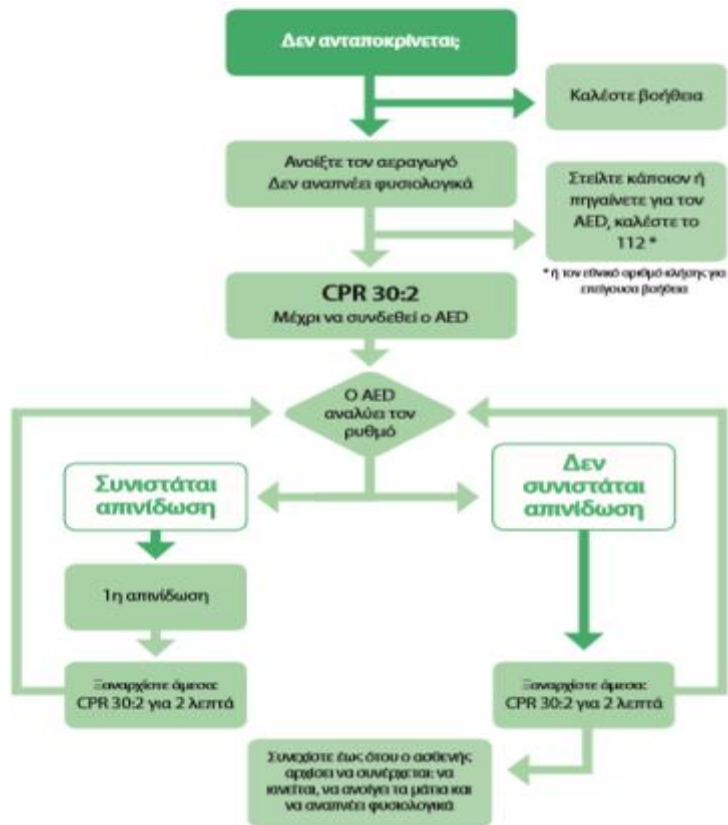
2.1 ΒΑΣΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΤΗΣ ΖΩΗΣ

Ως βασική υποστήριξη της ζωής ορίζεται η υποστήριξη των ζωτικών λειτουργιών με την εφαρμογή θωρακικών συμπίεσεων και αναπνοών διάσωσης καθώς και με τη χρήση AED (Εικόνα 3). Οι σωστές θωρακικές συμπίεσεις παίζουν καθοριστικό ρόλο στην έκβαση της αναζωογόνησης, εφόσον αντικατοπτρίζουν την πίεση πλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων, η οποία, με τη σειρά της, αποτελεί τον πρωταρχικό παράγοντα της επιβίωσης και εξαρτάται αποκλειστικά από τον διασώστη και την ποιότητα των θωρακικών συμπίεσεων που παρέχει (Εικόνα 4). Είναι απαραίτητο οι διασώστες να ελέγχουν τον ρυθμό κάθε δύο λεπτά, να εφαρμόζουν θωρακικές συμπίεσεις με συχνότητα 100-120/λεπτό και σε βάθος 5-6 εκατοστών ελαχιστοποιώντας όσο το δυνατό περισσότερο τις διακοπές των συμπίεσεων προ και μετά του απινιδισμού. Επίσης, πρέπει να εξασφαλίζουν την επαρκή αποσυμπίεση του θώρακα, ώστε να μην ελαττώνεται η φλεβική επαναφορά (65).



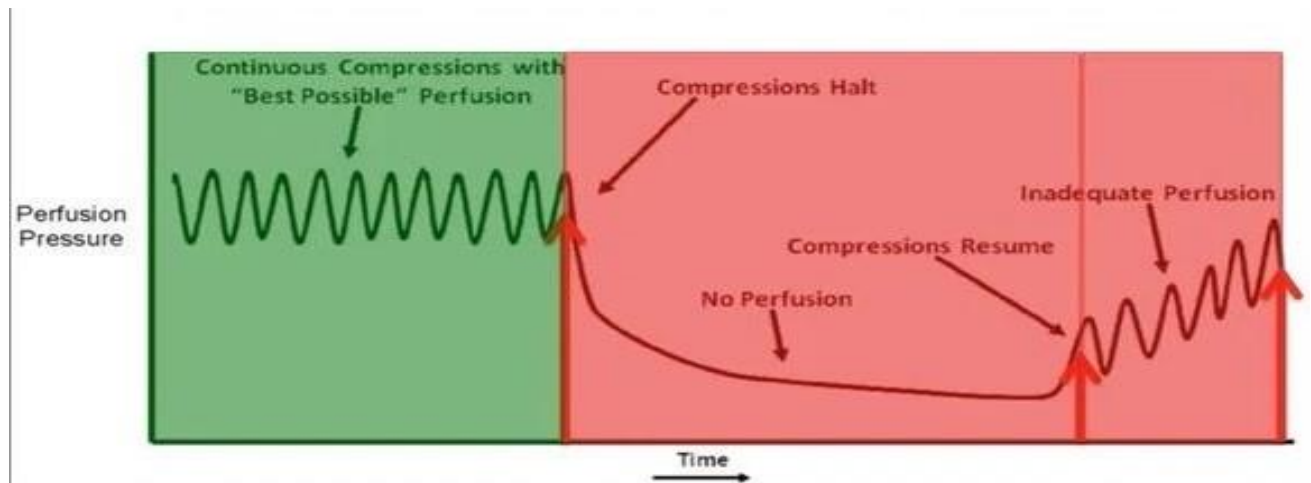
Εικόνα 2: Αλυσίδα επιβίωσης.

Πηγή: Εγχειρίδιο του European Resuscitation Council “Basic Life Support with the use of an Automated External Defibrillator, ERC Guidelines 2015 Edition”.



Εικόνα 3: Αλγόριθμος βασικής υποστήριξης της ζωής και χρήσης AED.

Πηγή: Εγχειρίδιο του European Resuscitation Council "Basic Life Support with the use of an Automated External Defibrillator, ERC Guidelines 2015 Edition.



Εικόνα 4: Θωρακικές συμπίεσεις και πίεση πλήρωσης στεφανιαίων αγγείων στον χρόνο κατά την ΚΑΑ.

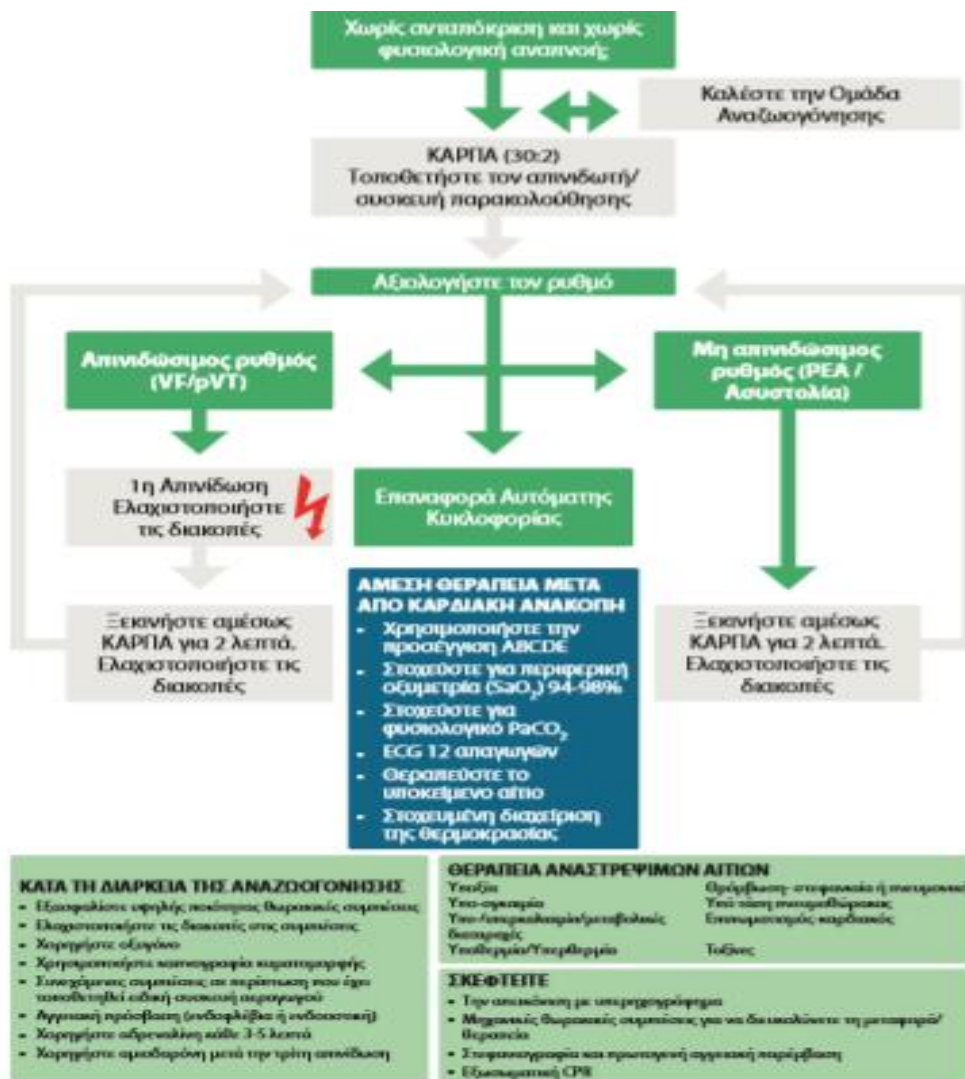
Ακόμα και μια πολύ μικρής διάρκειας διακοπή των συμπίεσεων οδηγεί σε ραγδαία πτώση της πίεσης πλήρωσης στεφανιαίων αγγείων, ενώ απαιτείται ικανό χρονικό διάστημα ώστε να επανέλθουν σε επίπεδα τέτοια, ώστε να μπορέσει να ακολουθήσει απινίδωση

Perfusion Pressure: Πίεση πλήρωσης στεφανιαίων, Continuous compressions with best possible perfusion: Συνεχείς συμπίεσεις με μέγιστη δυνατή πίεση πλήρωσης στεφανιαίων, Compressions Halt: Παύση συμπίεσεων, No perfusion: Μηδενική ροή στεφανιαίων, Compression Resume: Συνέχιση συμπίεσεων, Inadequate perfusion: Ανεπαρκής ροή στεφανιαίων

Πηγή: Cunningham LP et al. American Journal of emergency medicine. 2012.

2.2 ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΤΗΣ ΖΩΗΣ

Η εξειδικευμένη υποστήριξη της ζωής περιλαμβάνει τη διαχείριση του αεραγωγού, τη χρήση φαρμάκων και τη διόρθωση αναστρέψιμων αιτίων ανακοπής. Οι παρεμβάσεις που αναμφισβήτητα συμβάλλουν σε βελτιωμένη επιβίωση μετά από καρδιακή ανακοπή είναι οι μη διακοπτόμενες, υψηλής ποιότητας θωρακικές συμπιέσεις και η πρώιμη απινίδωση για την VF και την PVT. Η χορήγηση αδρεναλίνης έχει αποδειχτεί ότι αυξάνει τις πιθανότητες για ROSC. Παρόλο που τα φάρμακα και οι εξειδικευμένες παρεμβάσεις στον αεραγωγό περιλαμβάνονται στον αλγόριθμο της Εξειδικευμένης Υποστήριξης της Ζωής, θεωρούνται δευτερεύουσας σημασίας σε σχέση με την έγκαιρη απινίδωση και τη χορήγηση υψηλής ποιότητας αδιάλειπτων θωρακικών συμπιέσεων (Εικόνα 5) (66).



Εικόνα 5. Αλγόριθμος Εξειδικευμένης Υποστήριξης της Ζωής

Πηγή: Εγχειρίδιο του European Resuscitation Council "Advanced Life Support", ERC Guidelines 2015 Edition..

2.3 ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗ

A. Αγγειοσυσπαστικά

Τα αγγειοσυσπαστικά είναι φάρμακα που έχουν κυρίως αγγειοσυσταλτική δράση στο περιφερικό αγγειακό σύστημα, τόσο αρτηριακό όσο και φλεβικό. Κατά τη διάρκεια της καρδιακής ανακοπής, υπάρχει ανεπαρκής απελευθέρωση ενδογενών αγγειοσυσπαστικών ως μέρος της ανταπόκρισης στο στρες. Έτσι, τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται κυρίως για να αυξήσουν τις πιέσεις πλήρωσης στεφανιαίων αγγείων και εγκεφαλικής αιμάτωσης, ώστε να επιτευχθεί ROSC. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει τυχαίοποιημένη μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο που να αποδεικνύει ότι η χρήση αγγειοσυσπαστικών συμβάλλει στη βελτίωση της νευρολογικής έκβασης έως την έξοδο από το νοσοκομείο. Ωστόσο, υπάρχουν ενδείξεις ότι η χρήση τους αυξάνει τις πιθανότητες ROSC (8).

Η επινεφρίνη και η βασοπρεσσίνη είναι τα αγγειοσυσπαστικά που έχουν μελετηθεί περισσότερο για τη δράση τους στην καρδιακή ανακοπή. Η επινεφρίνη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της καρδιακής ανακοπής εδώ και πολλές δεκαετίες (8). Η βασοπρεσσίνη από την άλλη μεριά είχε προταθεί σαν πιθανή εναλλακτική ή προσθήκη στην επινεφρίνη, ωστόσο αφαιρέθηκε από τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες για την ΚΑΑ, καθώς τελικά δεν φαίνεται να προσφέρει επιπλέον όφελος σε σχέση με την επινεφρίνη (10, 66, 67).

Επινεφρίνη

Είναι ενδογενής κατεχολαμίνη, η οποία παράγεται στον μυελό των επινεφριδίων. Αποτελεί ισχυρό διεγέρτη των α- και β-αδρενεργικών υποδοχέων. Η διέγερση των β-υποδοχέων ενεργοποιεί τις GS-πρωτεΐνες, οι οποίες με τη σειρά τους ενεργοποιούν την αδενυλική κυκλάση και παράγεται κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (cAMP). Αυτό στα μυοκαρδιακά κύτταρα οδηγεί στην αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ασβεστίου και της συσπαστικότητας (ινότροπη δράση). Η διέγερση των β-υποδοχέων οδηγεί, επίσης, σε αύξηση της καρδιακής συχνότητας (χρονότροπη δράση). Η διέγερση των α-υποδοχέων οδηγεί στην ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης C, παραγωγή τριφωσφορικής ινοσιτόλης (IP3) και τετραφωσφορικής ινοσιτόλης (IP4) και σύσπασση των λείων μυϊκών ινών.

Η επινεφρίνη έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της καρδιακής ανακοπής κυρίως για τις α-αδρενεργικές δράσεις, οι οποίες προκαλούν συστηματική αγγειοσύσπαση και αυξάνουν τις πιέσεις πλήρωσης των στεφανιαίων και εγκεφαλικών αρτηριών. Οι β-αδρενεργικές δράσεις της αδρεναλίνης (ινότροπη, χρονότροπη) οδηγούν σε αύξηση της κατανάλωσης O₂ από το μυοκάρδιο, κοιλιακές αρρυθμίες, εξασθένηση της πνευμονικής αγγειοσύσπασης λόγω ισχαιμίας με αποτέλεσμα παροδική υποξαιμία, διαταραχή της μικροκυκλοφορίας (68) και καρδιακή ανεπάρκεια μετά από ROSC (69). Παρά τις επιβλαβείς αυτές ιδιότητες και τις περιορισμένες έρευνες που να αποδεικνύουν την επωφελή δράση της επινεφρίνης στην καρδιακή ανακοπή, υπάρχουν μελέτες που συσχετίζουν τη χορήγηση αυτής με αυξημένα ποσοστά βραχείας επιβίωσης και υποστηρίζουν τη συνέχιση της χορήγησής της σε καρδιακή ανακοπή (70,71).

Οι Κατευθυντήριες Οδηγίες για την εξειδικευμένη υποστήριξη της ζωής προτείνουν τη χορήγηση 1mg επινεφρίνης ενδοφλεβίως ή ενδοστικά κάθε 3 με 5 λεπτά κατά τη διάρκεια καρδιακής ανακοπής σε ενήλικα (σύσταση Class IIb). Αν ο αρχικός ρυθμός ανακοπής είναι PEA ή ασυστολία, η χορήγηση επινεφρίνης προτείνεται να γίνεται με το που αποκτήσουμε ενδαγγειακή πρόσβαση. Αν πρόκειται για VF ή PVT, η χορήγηση αδρεναλίνης προτείνεται μετά τον τρίτο απινιδισμό (66).

B. Αντιαρρυθμικά

Η δράση των αντιαρρυθμικών φαρμάκων βασίζεται στην αναστολή των διαύλων νατρίου, καλίου και ασβεστίου. Το δυναμικό ενέργειας είναι αποτέλεσμα μετακίνησης ιόντων διαμέσου ειδικών ιοντικών διαύλων. Οι επιδράσεις αυτών των φαρμάκων στο δυναμικό ενέργειας και στην αποτελεσματική ανερέθιστη περίοδο καθορίζουν την κλινική σημασία τους.

Αμιωδαρόνη

Αναστέλλει τη δίοδο καλίου εντός του μυοκαρδιακού κυττάρου, τους διαύλους ασβεστίου και νατρίου, καθώς και τους α- και β-αδρενεργικούς υποδοχείς. Είναι ένα αντιαρρυθμικό φάρμακο που σταθεροποιεί την κυτταρική μεμβράνη, παρατείνοντας

ταυτόχρονα το δυναμικό ενέργειας και την ανερέθιστη περίοδο των μυοκαρδιακών κυττάρων των κόλπων και των κοιλιών. Διαστέλλει τις στεφανιαίες αρτηρίες. Επίσης, προκαλεί περιφερική αγγειοδιαστολή.

Η βραδυκαρδία και η υπόταση αποτελούν τις βασικές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση αμιωδαρόνης και σχετίζονται με την ταχύτητα χορήγησης του φαρμάκου και με την παρουσία διαλύτη που προκαλεί απελευθέρωση ισταμίνης. Μπορούν να αποφευχθούν με επιβράδυνση της ταχύτητας έγχυσης, ενώ αντιμετωπίζονται με χορήγηση υγρών και αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων.

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για την εξειδικευμένη υποστήριξη της ζωής προτείνουν χορήγηση 300 mg αμιωδαρόνης ενδοφλεβίως ή ενδοοστικά σε VF ή PVT μετά την τρίτη απινίδωση και μία επαναληπτική δόση 150 mg μετά την πέμπτη απινίδωση, εφόσον ο ρυθμός παραμένει VF/PVT (σύσταση Class IIb) (8, 66).

Λιδοκαΐνη

Η λιδοκαΐνη θεωρούνταν για μεγάλο χρονικό διάστημα σημαντικός αντιαρρυθμικός παράγοντας για VF/PVT. Μειώνει τον αυτοματισμό του κοιλιακού μυοκαρδίου και του αγωγού συστήματος. Επίσης, αναστέλλει τους διαύλους νατρίου, δράση η οποία επαυξάνεται σε συνθήκες μυοκαρδιακής ισχαιμίας.

Σημεία τοξικότητας στη λιδοκαΐνη αποτελούν η διπλωπία, η σύγχυση, η ζάλη, οι παραισθησίες και η υπνηλία. Η δοσολογία δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 3mg/kg την πρώτη ώρα. Αν εκδηλωθούν σημεία τοξικότητας, θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα η χορήγηση. Είναι, συνήθως, παροδική και αναστρέφεται με ενδοφλέβια χορήγηση υγρών ή αγγειοσυσπαστικών.

Μεταβολίζεται στο ήπαρ, επομένως σε καταστάσεις μειωμένης ηπατικής ροής παρατείνεται ο χρόνος ημίσειας ζωής του φαρμάκου. Σε καρδιακή ανακοπή με μία μόνο δόση πετυχαίνουμε υψηλή συγκέντρωση στο πλάσμα.

Οι τρέχουσες Κατευθυντήριες Οδηγίες για την εξειδικευμένη υποστήριξη της ζωής προτείνουν τη χορήγηση λιδοκαΐνης ως εναλλακτική στην αμιωδαρόνη, όταν αυτή δεν είναι διαθέσιμη (σύσταση Class IIB). Η αρχική δόση είναι 100 mg (1-1,5 mg/kg) για VF ή PVT ανθεκτική σε τρεις απινιδώσεις, με μία επαναληπτική εφάπαξ δόση των 50 mg. Η συνολική δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 3mg/kg την πρώτη ώρα (8,66).

Μαγνήσιο

Το μαγνήσιο αποτελεί συμπράγοντα πολλών ενζυμικών συστημάτων, συμπεριλαμβανομένης της μυοκαρδιακής αντλίας νατρίου/καλίου. Έχει αντιαρρυθμική δράση, ως αγωνιστής της αντλίας νατρίου/καλίου. Ανάμεσα στις ηλεκτροφυσιολογικές του ιδιότητες συγκαταλέγεται η αναστολή των διαύλων ασβεστίου των κόλπων, η παράταση της ανερέθιστης περιόδου και της συσταλτικότητας των κόλπων. Οι ιδιότητες αυτές του μαγνησίου είναι πιο ισχυρές όταν το εξωκυττάριο κάλιο είναι αυξημένο, και επομένως σε καταστάσεις ισχαιμίας, που έχουν ως συνέπεια σημαντική απελευθέρωση καλίου από τα κύτταρα, η χρησιμότητα του μαγνησίου αυξάνεται. Η υπομαγνησαιμία συχνά συνοδεύεται από υποκαλιαιμία και μπορεί να προκαλέσει αρρυθμίες και καρδιακή ανακοπή, ενώ αυξάνει την πρόσληψη διγοξίνης από το μυοκάρδιο με αποτέλεσμα πρωιμότερη εκδήλωση καρδιοτοξικότητας.

Οι τρέχουσες Κατευθυντήριες Οδηγίες για την εξειδικευμένη υποστήριξη της ζωής προτείνουν τη χορήγηση 2g μαγνησίου διαλυμένου σε 10mL DW 5% ενδοφλεβίως εφάπαξ σε VF, πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία ή τοξικότητα από διγοξίνη που σχετίζεται με υπομαγνησαιμία. Η παραπάνω δοσολογία μπορεί να επαναληφθεί 10-15 λεπτά μετά την αρχική χορήγηση (8,66,72).

Γ. Λοιπά φάρμακα

Ασβέστιο

Το ασβέστιο συμμετέχει σε κυτταρικούς μηχανισμούς που παίζουν ρόλο στη συστολή του μυοκαρδίου. Υπάρχει άμεση συσχέτιση ανάμεσα στη διάρκεια της ΚΑΑ

και στα χαμηλά επίπεδα ιονισμένου ασβεστίου ορού με υψηλή θνητότητα. Ωστόσο, η υψηλή συγκέντρωση ασβεστίου πλάσματος μετά από εξωγενή ενδοφλέβια χορήγηση επάγει περαιτέρω μυοκαρδιακή βλάβη, ενώ φαίνεται να έχει αρνητική επίδραση στη νευρολογική έκβαση (73).

Η χορήγηση ασβεστίου ενδείκνυται σε PEA, ειδικά λόγω υπερκαλιαιμίας, υπασβεστιαϊμίας ή υπερδοσολογίας ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου, σε δοσολογία 10 ml CaCl 10%, με ταχεία έγχυση, με δυνατότητα επαναχορήγησης αν θεωρείται αναγκαίο. Συνιστάται να αποφεύγεται η χορήγηση ασβεστίου και διττανθρακικών από την ίδια φλεβική οδό, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε εκδήλωση αρρυθμιών (74).

Διττανθρακικό Νάτριο

Κατά τη διάρκεια της καρδιακής ανακοπής και της ΚΑΑ η ανταλλαγή αερίων από τους πνεύμονες παύει. Επίσης, μειώνεται η ενδοκυττάρια παροχή O_2 με αποτέλεσμα την ανάπτυξη αναερόβιου μεταβολισμού και γαλακτική οξέωση. Μέσω αυτών των μηχανισμών, ο οργανισμός οδηγείται σε μεικτή αναπνευστική και μεταβολική οξέωση. Η σοβαρή οξέωση μειώνει τη συσπαστικότητα του μυοκαρδίου καθώς και την ανταπόκριση στις κατεχολαμίνες. Μετρίου βαθμού οξυαιμία προκαλεί αγγειοδιαστολή και, επομένως, αύξηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής (8).

Η ενδεδειγμένη θεραπεία της οξέωσης στην καρδιακή ανακοπή είναι οι θωρακικές συμπίεσεις, ενώ φαίνεται κάποιο όφελος να προσφέρει και ο μηχανικός αερισμός.

Η θεραπεία με διττανθρακικά μπορεί να γενικεύσει την ενδοκυττάρια οξέωση, καθώς αυξάνει το CO_2 που διαχέεται ελεύθερα διαμέσω των κυτταρικών μεμβρανών. Εκτιμάται ότι 1 mEq/kg διττανθρακικό νάτριο, χορηγούμενο ενδοφλεβίως, παράγει περίπου 180 mL CO_2 , με αποτέλεσμα να απαιτείται διπλασιασμός του κυψελδικού αερισμού για να προβλεφθεί η υπερκαπνία. Επίσης, η χορήγηση διττανθρακικού νατρίου κατά τη διάρκεια ΚΑΑ μπορεί να οδηγήσει σε υπερνατρίαϊμία και υπερωσμωτικότητα, μεταβολική αλκάλωση και μετατόπιση προς τα αριστερά της καμπύλης κορεσμού αιμοσφαιρίνης, με αποτέλεσμα περαιτέρω αναστολή της απελευθέρωσης O_2 στους ιστούς (8).

Η χορήγηση διττανθρακικού νατρίου κατά τη διάρκεια καρδιακής ανακοπής δεν προτείνεται ως θεραπεία ρουτίνας. Η χορήγησή τους έχει ένδειξη σε απινιδώσιμους και μη απινιδώσιμους ρυθμούς καρδιακής ανακοπής σχετιζόμενης με υπερκαλιαιμία και υπερδοσολογία τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών. Ως αρχική δόση προτείνονται 50 ml διττανθρακικού νατρίου 8,4% ενδοφλεβίως (περιέχει 50 mEq Na και HCO₃) και ενδεχόμενη επανάληψη όσες φορές χρειαστεί, αναλόγως αερίων αίματος (ρυθμός έγχυσης 1 mEq/kg/h) (66).

Υγρά

Προτείνεται η χορήγηση διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9% ή διαλύματος Hartmann's με γρήγορη ροή, όταν υποψιαζόμαστε υπογκαιμία. Δεν έχει αποδειχθεί ότι τα κολλοειδή προσφέρουν επιπλέον πλεονεκτήματα σε σχέση με τα κρυσταλλοειδή διαλύματα. Συνίσταται η αποφυγή χορήγησης διαλύματος γλυκόζης, καθώς ανακατανέμεται γρήγορα εντός του ενδαγγειακού χώρου και προκαλεί υπεργλυκαιμία, με ενδεχόμενη επιδείνωση της νευρολογικής έκβασης (66).

Θρομβολυτικά

Η θρομβόλυση κατά τη διάρκεια της ΚΑΑ έχει δύο σημαντικές δράσεις. Αφενός, έχει ένδειξη σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και σε πνευμονική εμβολή, που αποτελούν κοινά αίτια καρδιακής ανακοπής. Αφετέρου, φαίνεται να βελτιώνει την επαναιμάτωση σε επίπεδο μικροκυκλοφορίας μετά την ROSC. Η καρδιακή ανακοπή και η ΚΑΑ σχετίζονται με εξεσημασμένη ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης. Η παραγωγή μικροθρόμβων επηρεάζει τη μικροκυκλοφορία και μπορεί να οδηγήσει σε νευρολογικό έλλειμμα. Η θρομβόλυση οδηγεί σε διάλυση των ενδαγγειακών θρόμβων και βελτίωση της εγκεφαλικής κυκλοφορίας (75).

Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, η θρομβόλυση δεν πρέπει να χορηγείται ως θεραπεία ρουτίνας, παρά μόνο όταν υπάρχει απόδειξη ή σοβαρή υποψία ότι η ανακοπή προκλήθηκε από πνευμονική εμβολή. Εάν χορηγηθεί θρομβόλυση υπό αυτές τις συνθήκες, συνίσταται η συνέχιση της ΚΑΑ για τουλάχιστον 60-90 λεπτά. Χρησιμοποιούνται tenecteplase 500-600 mcg/kg ενδοφλεβίως εφάπαξ, ή εναλλακτικά alteplase 6mg/kg ενδοφλεβίως εφάπαξ (76).

2.4 ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗ

Ως σύνδρομο μετά την ανακοπή ορίζεται η πολύπλοκη παθοφυσιολογική διαδικασία που συμβαίνει ως επακόλουθο της ισχαιμίας που υφίσταται ο οργανισμός κατά τη διάρκεια της καρδιακής ανακοπής και της διαδικασίας επαναιμάτωσης. Περιλαμβάνει τη μετά την καρδιακή ανακοπή εγκεφαλική βλάβη και δυσλειτουργία του μυοκαρδίου, τη συστηματική αντίδραση στην ισχαιμία και επαναιμάτωση και την παραμονή του αιτίου που προκάλεσε καρδιακή ανακοπή (77). Η βαρύτητά του διαφέρει ανάλογα με τη διάρκεια και το αίτιο της καρδιακής ανακοπής, ενώ αν η καρδιακή ανακοπή είναι μικρής διάρκειας, μπορεί να μην εμφανιστεί καθόλου. Η εγκεφαλική βλάβη μετά την ανακοπή μπορεί να εκδηλωθεί με σπασμούς, κώμα, μυοκλονίες, διάφορων βαθμών εγκεφαλική δυσλειτουργία και εγκεφαλικό θάνατο, ενώ μπορεί να επιδεινωθεί από ανεπάρκεια της μικροκυκλοφορίας, υπερκαπνία, υποξαιμία και υπεροξαιμία, πυρετό και υπεργλυκαιμία. Επίσης, συχνά συνυπάρχει σημαντική μυοκαρδιακή δυσλειτουργία, η οποία, ωστόσο, συνήθως υποχωρεί 2-3 ημέρες μετά την ανακοπή. Η βλάβη διάφορων οργάνων από ισχαιμία και επαναιμάτωση ενεργοποιεί ανοσολογικές αντιδράσεις και αντιδράσεις πήξης, με αποτέλεσμα πολυοργανική ανεπάρκεια και αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων (77-79).

Στη φάση αμέσως μετά την ROSC ο ασθενής πρέπει να αντιμετωπίζεται ανά σύστημα, κατά την προσέγγιση ABCDE.

A/B. Αεραγωγός και αναπνοή

Ασθενείς που ανένησαν σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά την ανακοπή δε χρειάζονται απαραίτητα ενδοτραχειακή διασωλήνωση, αλλά είναι αναγκαία η χορήγηση O₂ μέσω μάσκας προσώπου ώστε το αρτηριακό O₂ να είναι μεγαλύτερο του 94%, καθώς τόσο η υποξαιμία όσο και η υπερκαπνία αυξάνουν το ενδεχόμενο υποτροπής της καρδιακής ανακοπής και μπορούν να οδηγήσουν σε δευτεροπαθή εγκεφαλική βλάβη.

Σε ασθενή με επηρεασμένη εγκεφαλική λειτουργία, είναι απαραίτητη η ενδοτραχειακή διασωλήνωση, η καταστολή και ο μηχανικός αερισμός, καθώς η υποκαπνία προκαλεί εγκεφαλική αγγειοσύσπαση και μείωση της εγκεφαλικής

αιμάτωσης. Στόχος προσαρμογής του αερισμού αποτελεί η νορμοκαπνία και ελέγχεται με λήψη αερίων αίματος και παρακολούθηση του τελοεκπνευστικού CO₂. Σημαντική κρίνεται η τοποθέτηση ρινογαστρικού σωλήνα για αποσυμφόρηση του στομάχου, καθώς η γαστρική διάταση που προκαλείται από τον αερισμό με τη μάσκα με αυτοδιατεινόμενο ασκό πιέζει το διάφραγμα και επηρεάζει τον αερισμό. Συνίσταται η χορήγηση επαρκούς δόσης κατασταλτικών, οι οποίες θα μειώσουν την κατανάλωση O₂ από τον οργανισμό. Επίσης, συστήνεται να διενεργείται ακτινογραφία θώρακος για έλεγχο της θέσης του ενδοτραχειακού σωλήνα, του ρινογαστρικού σωλήνα καθώς και των κεντρικών φλεβικών γραμμών, αξιολόγηση για πνευμονικό οίδημα, καθώς και για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη διενέργεια των συμπίεσεων, όπως κατάγματα πλευρών και αιμοθώρακας (77).

C. Κυκλοφορία

Μετά την ROSC, ο ασθενής είναι αιμοδυναμικά ασταθής λόγω δυσλειτουργίας των μυοκαρδιακών κυττάρων, που εκδηλώνεται με υπόταση, χαμηλό καρδιακό δείκτη και αρρυθμίες. Προς προσδιορισμό του μεγέθους της μυοκαρδιακής βλάβης πρέπει να διενεργείται υπερηχογράφημα καρδιάς, ενώ προς αιμοδυναμική σταθεροποίηση και δεδομένης της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης που συμβαίνει μετά την ανακοπή, συστήνεται η χορήγηση υγρών και ινóτροπων και συγκεκριμένα νοραδρεναλίνης με ή χωρίς τη συγχορήγηση δοβουταμίνης. Στη μονάδα εντατικής θεραπείας τοποθετείται αρτηριακή γραμμή για συνεχή παρακολούθηση. Μετά την ανακοπή υπάρχει μια βραχεία περίοδος υπερκαλιαιμίας ακολουθούμενη από περίοδο υποκαλιαιμίας, που οφείλεται στην έκκριση κατεχολαμινών και στη διόρθωση της αναπνευστικής και μεταβολικής οξέωσης, η οποία προδιαθέτει σε εμφάνιση κοιλιακών αρρυθμιών. Χρειάζεται παρακολούθηση και διόρθωση του καλίου ορού, ώστε να παραμένει στα επίπεδα μεταξύ 4 και 4,5 mmol/L (77,80).

D. Νευρολογική εκτίμηση

Μετά την ανάνηψη, πρέπει να γίνεται εκτίμηση της νευρολογικής λειτουργίας με αξιολόγηση της κλίμακας Γλασκώβης. Η μέση αρτηριακή πίεση πρέπει να διατηρείται στα φυσιολογικά όρια ώστε να εξασφαλίζεται καλή εγκεφαλική αιμάτωση. Κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού ο ασθενής πρέπει να καταστέλλεται ικανοποιητικά. Η επαρκής καταστολή θα μειώσει την κατανάλωση O₂. Στο ένα τρίτο των ασθενών που παραμένουν σε κωματώδη κατάσταση μετά την

ROSC θα εμφανιστούν σπασμοί, με το 25% εξ αυτών να εκδηλώνονται με μυοκλονίες. Χρειάζεται η διενέργεια ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος για εντοπισμό επιληπτόμορφης δραστηριότητας. Οι σπασμοί αυξάνουν τον εγκεφαλικό μεταβολικό ρυθμό και μπορεί να επιδεινώσουν την εγκεφαλική βλάβη, επομένως είναι επιβεβλημένη η άμεση αντιμετώπισή τους (81). Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων γλυκόζης του αίματος μετά την αναζωογόνηση από την καρδιακή ανακοπή και της πτωχής νευρολογικής έκβασης. Η γλυκόζη του αίματος πρέπει να διατηρείται σε τιμές <10mmol/l (180mg/dl). Η υπογλυκαιμία πρέπει να αποφεύγεται (82). Έρευνες έχουν δείξει ότι η στοχευμένη διατήρηση της θερμοκρασίας σε επίπεδα από 32°C έως 36°C δρα νευροπροστατευτικά και βελτιώνει την έκβαση μετά από μία περίοδο γενικευμένης εγκεφαλική υποξίας. Η διατήρηση της θερμοκρασίας μειώνει τον μεταβολισμό του O₂ στον εγκέφαλο περίπου 6% για κάθε 1°C μείωσης της θερμοκρασίας πυρήνα. Μπλοκάρει τις ενδοκυττάρειες συνέπειες της έκθεσης σε ενδοτοξίνη (υψηλές συγκεντρώσεις ασβεστίου και γλουταμινικού) και μειώνει τη φλεγμονώδη αντίδραση που σχετίζεται με το σύνδρομο μετά από καρδιακή ανακοπή (83,84).

2.5 ΥΠΟ ΜΕΛΕΤΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται ως τώρα κατά τη διάρκεια της ΚΑΑ εστιάζουν στη διατήρηση της αιμοδυναμικής σταθερότητας. Οι νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις στοχεύουν στην επιβίωση σε κυτταρικό επίπεδο με σκοπό την μακροχρόνια επιβίωση και τη λειτουργικότητα των τελικών οργάνων-στόχων. Έχει μελετηθεί η χρήση φαρμάκων όπως οι β-αναστολείς, τα αγγειοδιασταλτικά, τα οπιοειδή, η κυκλοσπορίνη, τα εισπνεόμενα αναισθητικά, η ενδοθηλίνη και οι θυρεοειδικές ορμόνες.

B-αναστολείς

Κατά τη διάρκεια της ανακοπής ενεργοποιείται η συμπαθητική οδός με αποτέλεσμα την ενδογενή διέγερση των β-αδρενεργικών υποδοχέων. Επιπλέον, η εξωγενής χορήγηση επινεφρίνης οδηγεί στην περαιτέρω διέγερση των β-υποδοχέων, με αποτέλεσμα την ανεπιθύμητη ινότροπη και χρονότροπη δράση του φαρμάκου.

Έχει μελετηθεί η χρήση προπρανολόλης (85), εσμολόλης (86), ατενολόλης (87), καρβεδιλόλης (88), και μετοπρολόλης (89), όπου αναδεικνύεται βελτίωση όσον αφορά στα ποσοστά ROSC, πίεσης πλήρωσης στεφανιαίων αγγείων, καρδιακής και νευρολογικής λειτουργίας και επιβίωσης. Ωστόσο, δε φαίνεται να έχουν όλοι οι β-αναστολείς ευεργετικές επιδράσεις (10), καθώς η λεβατολόλη απέτυχε να βελτιώσει τα ποσοστά ROSC (89).

Αγγειοδιασταλτικά

Κατά τη διάρκεια της αναζωογόνησης διαταράσσεται το δυναμικό δράσης του μυοκαρδίου εξαιτίας της μειωμένης παροχής δια μέσω των στεφανιαίων αγγείων σε αντιδιαστολή με τις μεγάλες ανάγκες του μυοκαρδιακού κυτάρου σε O_2 , λόγω της ενδογενούς έκκρισης κατεχολαμινών και της εξωγενούς χορήγησης επινεφρίνης. Επιπλέον, η μειωμένη εγκεφαλική ροή και μικροκυκλοφορία πιθανά επηρεάζουν τη νευρολογική έκβαση. Έχουν μελετηθεί για την αγγειοδιασταλτική τους δράση το νιτροπρωσσικό νάτριο (SNP) και η αδενοσίνη. Όσον αφορά το SNP, έχει διενεργηθεί μια σειρά μελετών σε χοίρεια μοντέλα VF (90-94), όπου αναδείχθηκε βελτίωση της καρωτιδικής ροής, του τελοεκπνευστικού CO_2 καθώς και του αρτηριακού pH, του ποσοστού ROSC και της εικοσιτετράωρης επιβίωσης. Αυτές οι επιδράσεις του φαρμάκου εμφανίστηκαν σε συνδυασμό με ITDs (inspiratory impedance threshold device) (SNPeCPR). Αντίθετα, η χορήγηση SNP κατά τη διάρκεια της χειροκίνητης ΚΑΑ δε φαίνεται να προσφέρει κάποιο επιπρόσθετο όφελος.

Η αδενοσίνη προκαλεί αγγειοδιαστολή των αρτηριολίων, ενώ ταυτόχρονα προλαμβάνει τη συσώρευση αιμοπεταλίων, αυξάνει την ενδοθηλιακή και μυοκαρδιακή τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP) και αναστέλλει τη λειτουργία των ουδετερόφιλων. Αυτά τα χαρακτηριστικά θεωρήθηκε ότι, πιθανά, προλαμβάνουν την ενδοθηλιακή βλάβη και βελτιώνουν τη μυοκαρδιακή μικροκυκλοφορία. Υπάρχουν περιορισμένες μελέτες χρήσης της αδενοσίνης κατά τη διάρκεια ΚΑΑ, όπου χορηγήθηκε σε SNPeCPR και φάνηκε ότι βελτίωσε την καρδιακή λειτουργία, χωρίς να προσφέρει επιπρόσθετο όφελος ως προς τη νευρολογική έκβαση (95).

Οπιοειδή

Υπάρχουν μελέτες σύμφωνα με τις οποίες η χορήγηση οπιοειδών σε πειραματικά μοντέλα οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου σχετίζεται με μείωση του μεγέθους του εμφράκτου, καθώς και των βιοχημικών και ιστολογικών βιοδεικτών απόπτωσης (96).

Κυκλοσπορίνη

Η διάνοιξη των πόρων μετάπτωσης μιτοχονδριακής διαπερατότητας (mPTP) διαμεσολαβείται από την κυκλοφυλλίνη-δ. Αυτή η αλληλεπίδραση διαμεσολαβείται από το ασβέστιο, ενώ αναστέλλεται από την κυκλοσπορίνη. Μελέτες χορήγησής της σε πειραματικά μοντέλα καρδιογενούς καταπληξίας ανέδειξαν βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας, της μιτοχονδριακής λειτουργίας και μείωση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας (97-99).

Εισπνεόμενα αναισθητικά

Η σεβοφλουράνη έχει δόσοεξαρτώμενη αρνητική ινότροπο δράση. Μελέτες χορήγησής της σε χοίρεια μοντέλα VF ανέδειξαν μείωση της απόπτωσης και βελτίωση της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, χωρίς μεταβολή της νευρολογικής έκβασης (100).

Το ξένο έχει συσχετισθεί με βελτίωση της νευρολογικής έκβασης μετά την ROSC, που, πιθανά, σχετίζεται με μείωση της νέκρωσης των νευρώνων και της περιαγγειακής φλεγμονής (101).

Ενδοθηλίνη

Η ενδοθηλίνη έχει επίδραση στους αγγειακούς λείους μαλακούς μύες, στους αναπνευστικούς μαλακούς μύες, ενεργοποιεί την έκκριση αλδοστερόνης, αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, προκαλεί παροδική χάλαση της μεσεντερίου αρτηρίας. Με βάση τα παραπάνω, πειραματικές μελέτες για τη χρήση του φαρμάκου έχουν αναδείξει ότι προκαλεί παροδική αγγειοδιαστολή ακολουθούμενη από παρατεταμένη αγγειοσύσπασση, βελτίωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας και, πιθανά, έχει κάποιο ρόλο στην υπερτροφία του μυοκαρδίου (102). Σε μία πειραματική μελέτη, έγινε σύγκριση ανάμεσα στη χορήγηση της ενδοθηλίνης-1, της αδρεναλίνης και του συνδυασμού ενδοθηλίνης-1 με αδρεναλίνη.

Στην ομάδα που χορηγήθηκε ο συνδυασμός των φαρμάκων αναδείχθηκε σημαντική αύξηση των πιέσεων πλήρωσης στεφανιαίων αγγείων κατά τη διάρκεια της ΚΑΑ (103).

Θυρεοειδικές ορμόνες

Ο θυρεοειδής αδένας βρίσκεται στη βάση της πρόσθιας τραχηλικής χώρας, κάτω από τον κρικοειδή χόνδρο. Η φυσιολογική λειτουργία του εξαρτάται από τη φυσιολογική πρόσληψη ιωδίου με την τροφή, προκειμένου να σχηματισθούν οι θυρεοειδικές ορμόνες T4 και T3. Παρόλο που ο θυρεοειδής παράγει κυρίως T4, η μεταβολικά δραστική ουσία είναι η T3, η οποία προέρχεται, κυρίως, από την αποϊωδίωση της T4 στους περιφερικούς ιστούς.

Η βιοσύνθεση και η έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών είναι μια διαδικασία τεσσάρων βημάτων. Το πρώτο βήμα περιλαμβάνει τη μεταφορά του ιωδίου στα θυλακιώδη κύτταρα του θυρεοειδούς μέσω του συμμεταφορέα νατρίου-ιωδίου και τη μετακίνησή του από τη βασική μεμβράνη προς την κορυφαία επιφάνεια του θυρεοειδικού κυττάρου, την οποία και διαπερνά με τη βοήθεια της πρωτεΐνης πενδρίνης. Το δεύτερο βήμα περιλαμβάνει τη σύνθεση της θυρεοσφαιρίνης στα θυλακιώδη κύτταρα του θυρεοειδούς, μια γλυκοπρωτεΐνη πλούσια σε μόρια τυροσίνης. Στο τρίτο βήμα, το συσσωρευμένο ιώδιο οξειδώνεται ταχέως σε ελεύθερο ιώδιο από το ένζυμο θυρεοειδική υπεροξειδάση (TPO) και, στη συνέχεια, ενσωματώνεται στις θέσεις 3' και 5' των μορίων τυροσίνης της θυρεοσφαιρίνης, σχηματίζοντας, έτσι, τη μονοϊωδοτυροσίνη (MIT) και τη διϊωδοτυροσίνη (DIT), αντίστοιχα. Μέσω σύζευξης μορίων MIT και DIT παράγονται η T3 και T4, σε σύμπλοκη μορφή με τη θυρεοσφαιρίνη. Ταυτόχρονα, συντίθεται και μια μικρή ποσότητα ενός παραγώγου της T3, η ανάστροφη T3 (rT3), η οποία δεν έχει βιολογική δραστηριότητα. Το τέταρτο και τελευταίο βήμα περιλαμβάνει την απελευθέρωση στην κυκλοφορία των θυρεοειδικών ορμονών, υπό την επίδραση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH). Υπό την επίδραση της TSH, το σύμπλοκο θυρεοσφαιρίνη-ορμόνη εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα των θυλακιωδών κυττάρων (ενδοκυττάρωση) και, στη συνέχεια, υφίσταται ενζυμική πρωτεόλυση στα λυσοσώματα, απελευθερώνοντας τις θυρεοειδικές ορμόνες (T3, T4) στη συστηματική κυκλοφορία. Παράλληλα με τις ενεργείς ορμόνες, παράγονται και MIT, DIT, τα οποία αποϊωδιώνονται ενδοκυττάρια και το ιώδιο επαναχρησιμοποιείται για

τη σύνθεση νέων θυρεοειδικών ορμονών. Έτσι, η TSH ρυθμίζει όλα τα βήματα της θυρεοειδικής ορμονογένεσης (104).

Επειδή οι θυρεοειδικές ορμόνες δεν είναι υδατοδιαλυτά μόρια, συνδέονται στη συστηματική κυκλοφορία σε ποσοστό >99% με πρωτεΐνες πλάσματος και κύρια με τη θυρεοδεσμευτική σφαιρίνη (TBG), την προαλβουμίνη και την αλβουμίνη. Η T3 συνδέεται με τις πρωτεΐνες μεταφοράς σε μικρότερο βαθμό από την T4. Βιολογικά δραστικό στα κύτταρα-στόχους είναι μόνο το ελεύθερο κλάσμα των θυρεοειδικών ορμονών. Οι μεταβολές στα επίπεδα των πρωτεϊνών-μεταφορέων επηρεάζουν το ολικό ποσό των κυκλοφορούντων θυρεοειδικών ορμονών (κυρίως της ολικής T4 και λιγότερο της ολικής T3), αλλά το ελεύθερο κλάσμα παραμένει τελικά σταθερό λόγω της παλίνδρομης ρύθμισης του υποθάλαμο-υποφυσιακού-θυρεοειδικού άξονα, η οποία ασκείται από την ελεύθερη μορφή των ορμονών. Παράγοντες που ανταγωνίζονται τη σύνδεση των θυρεοειδικών ορμονών με την TBG αποτελούν φάρμακα όπως η φαινυτοΐνη, η δικλοφαινάκη και τα σαλικυλικά.

Υπολογίζεται ότι καθημερινά εκκρίνονται από τον θυρεοειδή αδένα 100 μg θυρεοειδικών ορμονών, κυρίως ως T4, 20% περίπου ως T3 και, σε μικρότερο ποσοστό, ως rT3. Η T4 είναι πρόδρομο μόριο και υφίσταται αποϊωδίωση στους περιφερικούς ιστούς όπου παράγεται η βιολογικά δραστική μορφή, η T3. Το βήμα αυτό καταλύεται από ένζυμα γνωστά ως αποϊωδινάσες, τα οποία περιέχουν σελήνιο, που αφαιρεί το ιώδιο από το μόριο της θυροξίνης (105-107).

Ρύθμιση της θυρεοειδικής λειτουργίας

Η ανάπτυξη και η λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος ελέγχεται από τον υποθάλαμο-υποφυσιακό-θυρεοειδικό άξονα. Ο υποθάλαμος εκκρίνει μια ορμόνη, την εκλυτική ορμόνη της θυρεοτροπίνης (TRH), η οποία με τη σειρά της διεγείρει τη σύνθεση και έκκριση της TSH από την υπόφυση. Η τελευταία δρα σε ειδικούς υποδοχείς στην κυτταρική μεμβράνη των θυρεοειδικών κυττάρων, οι οποίοι ανήκουν στην οικογένεια των G-πρωτεϊνών και διεγείρουν την αδενυλική κυκλάση, με αποτέλεσμα την ενδοκυττάρια αύξηση της cAMP και της πρωτεϊνικής κινάσης A.

Η TSH έχει, επίσης, διεγερτική μεταγραφική δράση σε γονίδια που μετέχουν στην αύξηση και τον πολλαπλασιασμό των θυρεοειδικών κυττάρων, προκαλώντας έτσι

υπερπλασία και υπερτροφία του θυρεοειδούς. Η δράση αυτή διαμεσολαβείται από την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C και την αύξηση του ενδοκυττάρου ασβεστίου. Η τελευταία οδός ενεργοποιείται από υψηλότερα επίπεδα της TSH. Αυξητική δράση στα κύτταρα του θυρεοειδούς έχουν επίσης και αυξητικοί παράγοντες, όπως ο ινσουλινομορφος αυξητικός παράγοντας 1 (IGF-1), ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας, καθώς και η ινσουλίνη.

Οι ελεύθερες θυρεοειδικές ορμόνες, κυρίως η T₃, ασκούν αρνητική παλίνδρομη δράση στην έκκριση της TRH στο επίπεδο του υποθαλάμου, αλλά, κυρίως, στην έκκριση TSH, μειώνοντας τον αριθμό των υποδοχέων της TRH στα θυρεοτρόπα κύτταρα της πρόσθιας υπόφυσης. Έτσι, ο άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-θυρεοειδής διατηρείται σε ισορροπία και εξασφαλίζεται η σωστή θυρεοειδική λειτουργία. Η έκκριση της TSH αναστέλλεται επίσης και από άλλες ορμόνες, όπως η σωματοστατίνη και η ντοπαμίνη, καθώς και από κυτταροκίνες, όπως οι ιντερλευκίνες 1, 6 και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου-α (108,109).

Βιολογικές δράσεις των θυρεοειδικών ορμονών

Οι ορμόνες του θυρεοειδούς δεν έχουν μόνο ένα όργανο-στόχο, αλλά δρουν σε όλα τα κύτταρα και τους ιστούς του ανθρώπινου σώματος. Η παρουσία τους είναι απαραίτητη προκειμένου τα κύτταρα να διατηρήσουν τη φυσιολογική τους λειτουργία.

- Δράσεις στο βασικό μεταβολισμό
Μία από τις κύριες δράσεις των θυρεοειδικών ορμονών είναι η αύξηση του βασικού μεταβολικού ρυθμού και της κατανάλωσης O₂ για την παραγωγή θερμότητας, το οποίο επιτυγχάνεται με την έκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν τις αποσυζευκτικές πρωτεΐνες στα μιτοχόνδρια. Παράλληλα, οι θυρεοειδικές ορμόνες αυξάνουν την ερυθροποίηση, διεγείροντας την παραγωγή ερυθροποιητίνης, έτσι ώστε μακροπρόθεσμα να διατηρούνται τα επίπεδα O₂ σε φυσιολογικά πλαίσια. Τέλος, παίζουν ρόλο στην αύξηση της εφίδρωσης αντιρροπιστικά στην αυξημένη θερμογένεση (104).
- Δράσεις στον ενδιάμεσο μεταβολισμό

Ο μεταβολισμός των υδατανθράκων επηρεάζεται άμεσα από τις θυρεοειδικές ορμόνες, καθώς παίζουν ρόλο στην απορρόφηση της γλυκόζης από το γαστρεντερικό σωλήνα, και έμμεσα, καθώς αυξάνουν την ευαισθησία των ιστών στις κατεχολαμίνες, την ινσουλίνη και την αυξητική ορμόνη. Τελικά, αυξάνουν τη γλυκογονόλυση και γλυκονεογένεση στο ήπαρ και τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης από τα λιπώδη, ηπατικά και μυϊκά κύτταρα. Οι θυρεοειδικές ορμόνες παίζουν ρόλο στο μεταβολισμό των πρωτεϊνών κατά δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Μικρή αύξηση της T4 ασκεί αναβολική δράση, ενώ σε καταστάσεις θυρεοτοξίκωσης κυριαρχεί ο καταβολισμός των πρωτεϊνών, κυρίως στους μύες, γεγονός που οδηγεί σε σημαντική απώλεια βάρους. Τέλος, ασκούν επίδραση στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Ευνοούν κυρίως τη λιπόλυση, ενώ ταυτόχρονα αυξάνουν την οξειδωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Ένα μέρος της λιπολυτικής δράσης οφείλεται στην ενίσχυση της δραστηριότητας των κατεχολαμινών στο λιπώδη ιστό. Η χοληστερόλη ελαττώνεται από τις θυρεοειδικές ορμόνες, αφού διευκολύνεται έμμεσα η ηπατική πρόσληψη αυτής μέσω αύξησης της σύνθεσης υποδοχέων των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών στο ήπαρ.

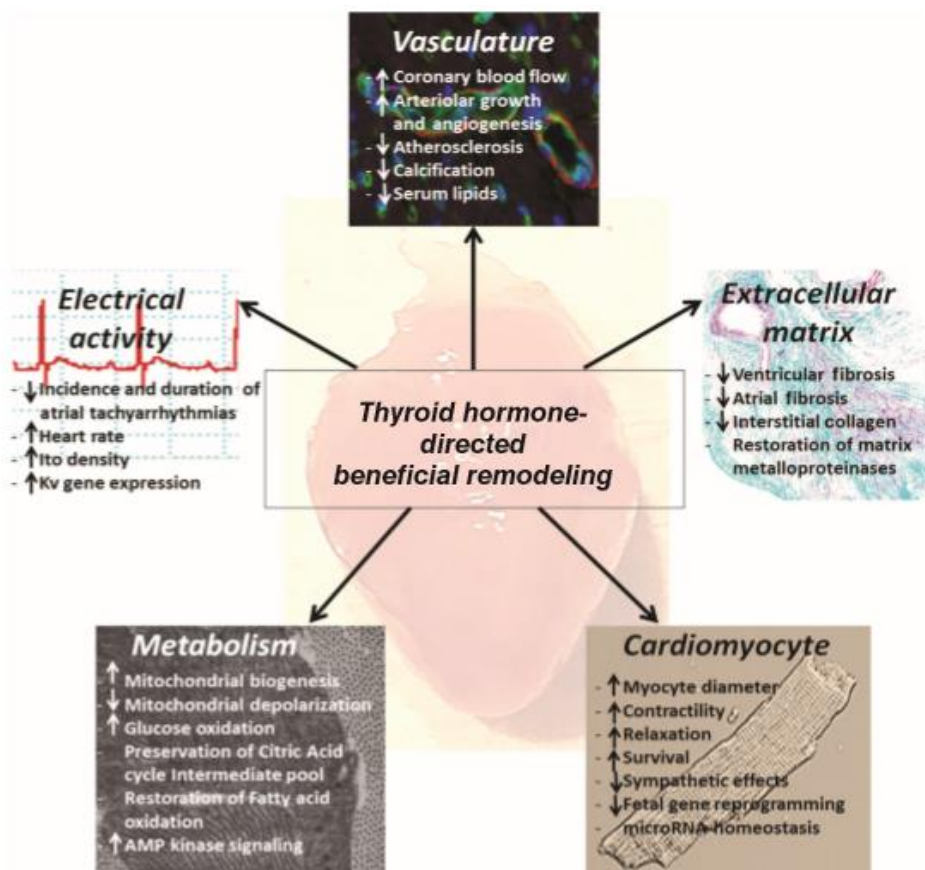
- Δράσεις στο γαστρεντερικό σύστημα
Ρυθμίζουν την κινητικότητα του εντέρου, με αποτέλεσμα οι ασθενείς με υποθυρεοειδισμό να εμφανίζουν δυσκοιλιότητα, ενώ εκείνοι με υπερθυρεοειδισμό αυξημένη συχνότητα κενώσεων.
- Σκελετική ανάπτυξη και ωρίμανση
Οι θυρεοειδικές ορμόνες έχουν δράσεις αντίστοιχες της αυξητικής ορμόνης. Επίσης, παίζουν ρόλο στη λειτουργία του νευρικού συστήματος, την ανάπτυξη των οδόντων, του δέρματος και των θυλάκων των τριχών (104,108).
- Καρδιαγγειακές δράσεις
Οι θυρεοειδικές ορμόνες έχουν θετική ινότροπο και χρονότροπο δράση. Η T3 εισέρχεται στα μυοκαρδιακά κύτταρα, όπου συνδέεται με τους θυρεοειδικούς υποδοχείς με αποτέλεσμα τη μεταγραφή γονιδίων, μέσω των οποίων η ορμόνη ασκεί την κυτταρική της δράση (109,110). Συγκεκριμένα, ρυθμίζει την αντλία

ασβεστίου του σαρκοπλασματικού δικτύου και τον αναστολέα φωσφολαμπάνης, και ,επομένως, την πρόσληψη ασβεστίου στο σαρκοπλασματικό δίκτυο κατά τη διαστολή. Επιπλέον, οι θυρεοειδικές ορμόνες παίζουν ρόλο στη μείωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων, καθώς προκαλούν χάλαση των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων. Τέλος, οι θυρεοειδικές ορμόνες φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της νεοαγγείωσης (111,112). Έχει φανεί, από κάποιες κλινικές μελέτες, ότι η αποκατάσταση των θυρεοειδικών ορμονών σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια συσχετίζεται με βελτίωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου και με μείωση των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων (11), πιθανά λόγω της θετικής ινότροπης δράσης που ασκούν. Επιπλέον, οι θυρεοειδικές ορμόνες έχουν χρησιμοποιηθεί σε μελέτες για αιμοδυναμική σταθεροποίηση μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη, με αποτέλεσμα την αύξηση του καρδιακού δείκτη, τη βελτίωση της αποθεραπείας μετά την περίοδο ισχαιμίας και την ταχύτερη αιμοδυναμική σταθεροποίηση με μείωση της ανάγκης χορήγησης νορεπινεφρίνης. Επομένως, εκτός από τη θετική ινότροπο δράση τους, οι θυρεοειδικές ορμόνες έχουν μη γενωμικές καρδιοπροστατευτικές ιδιότητες και βελτιώνουν τη βλάβη από ισχαιμία και επαναιμάτωση, σε αντίθεση με τα κλασικά ινότροπα φάρμακα που επιδεινώνουν τη μυοκαρδιακή βλάβη μετά από ισχαιμία (113). Άλλες μελέτες αναδεικνύουν ευνοϊκή επίδραση των θυρεοειδικών ορμονών κατά την αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου μετά από οξεία ισχαιμία, ακόμα και σε ασθενείς με συννοσηρότητες, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης (114-116) (Εικόνα 6).

Υποθυρεοειδισμός και καρδιακή λειτουργία

Σε συνθήκες κλινικού υποθυρεοειδισμού η μειωμένη επίδραση των θυρεοειδικών ορμονών στο καρδιαγγειακό σύστημα οδηγεί σε μείωση της καρδιακής παροχής και συσταλτικότητας, αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων, αύξηση της επίπτωσης της αθηροσκλήρωσης και της στεφανιαίας νόσου. Επίσης, σχετίζεται με μείωση των επιπέδων ρενίνης, με αποτέλεσμα αύξηση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (117,118). Έτσι, στα σημεία και συμπτώματα του υποθυρεοειδισμού περιλαμβάνονται η διαστολική υπέρταση, η βραδυκαρδία, η κόπωση, η παράταση του διαστήματος QT, η αναστροφή των κυμάτων T και τα χαμηλά δυναμικά στο ηλεκτροκαρδιογράφημα.

Σε οξέως πάσχοντες, σε αρκετές περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί ότι τα επίπεδα της T3 είναι χαμηλά, χωρίς να υπάρχει κάποια πρωτοπαθής διαταραχή στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-θυρεοειδούς, που χαρακτηρίζεται ως σύνδρομο νοσούντος ευθυρεοειδικού (119,120). Αποτελεί μία πλήρως αναστρέψιμη προσαρμοστική διαταραχή του περιφερικού μεταβολισμού και μεταφοράς ορμονών και όχι πρωτοπαθή θυρεοειδική βλάβη. Αρχικά, παρατηρείται πτώση των επιπέδων της T3, ενώ επί επιδείνωσης ή εξέλιξης της νόσου μειώνονται και τα επίπεδα της T4. Αιτιολογία του συνδρόμου αυτού αποτελεί η μειωμένη περιφερική μετατροπή της T4 σε T3 και εξελικτικά η μειωμένη πρόσληψη της T4 από τους ιστούς λόγω παρουσίας τοξινών, μειωμένου ενδοκυττάριου ATP αλλά και πτώσης στο πλάσμα των επιπέδων πρωτεϊνών που δεσμεύουν TH. Το σύνδρομο αυτό σε ασθενείς με σοβαρή συστηματική νόσο φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα.



Εικόνα 6. Καρδιοπροστατευτικές δράσεις των θυρεοειδικών ορμονών.

Πηγή: Rajagopalan V, Gerdes AM. Role of thyroid hormones in ventricular remodeling. Curr Heart Fail Rep 12: 141-149, 2015.

ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί την πιο κοινή αιτία καρδιακής ανακοπής σε ενήλικες. Κατά τη διάρκεια της ΚΑΑ, η καρδιακή παροχή σπάνια ξεπερνάει το 25% των φυσιολογικών της επιπέδων, γεγονός που καθιστά την εγκεφαλική παροχή ανεπαρκή, καθώς είναι χαμηλότερη από 30%, με αποτέλεσμα ποικίλου βαθμού υποξαιμική εγκεφαλοπάθεια. Αυτή η μειωμένη εγκεφαλική αιμάτωση έχει ως αποτέλεσμα σοβαρή διαταραχή της λειτουργίας του υποθαλάμου και της υπόφυσης, και, κατά συνέπεια, του υποθαλαμο-υποφυσιακού-θυρεοειδικού άξονα. Αυτό, πιθανά, οδηγεί σε διαταραχή του φυσιολογικού ανατροφοδοτικού μηχανισμού και αδυναμία μετατροπής της T4 σε T3, δηλαδή σε σύνδρομο νοσούντος ευθυρεοειδικού (121).

Οι TH, πέρα από τον ρόλο τους στην ανάπτυξη και τη μεταβολική ομοίωση, φαίνεται να διαδραματίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην επούλωση του μυοκαρδίου μετά από βλάβη από ισχαιμία και επαναιμάτωση. Η χαμηλή συγκέντρωση T3 έχει φανεί ότι αποτελεί ισχυρό ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη θνητότητας σε ασθενείς νοσηλεύόμενους λόγω καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Ωστόσο, δεν γνωρίζουμε ακόμα με ακρίβεια το πώς, για ποιο χρονικό διάστημα και σε ποιο πληθυσμό ασθενών συμβαίνει αυτή η μεταβολή της θυρεοειδικής λειτουργίας.

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας και των μελετών εκείνων που αξιολογούν τις ενδεχόμενες μεταβολές της θυρεοειδικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της καρδιακής ανακοπής, καθώς και τα αποτελέσματα της άμεσης χορήγησης θυρεοειδικών ορμονών κατά τη διάρκεια της ΚΑΑ όσον αφορά στην ROSC, την επιβίωση και τη νευρολογική έκβαση.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η αναζήτηση των μελετών έγινε σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων και συγκεκριμένα στο MEDLINE μέσω του PUBMED και στην Cochrane Library από τον Ιούνιο 2018 μέχρι τον Αύγουστο 2019, χωρίς γλωσσικούς περιορισμούς. Η στρατηγική της αναζήτησής μας περιέλαβε λέξεις- κλειδιά σε μορφή ελεύθερου κειμένου, χρήση παρόμοιων ονομασιών για το υπό μελέτη φάρμακο και τους

σχετικούς όρους ταξινόμησης των βιβλιογραφικών βάσεων (Medical Subject Heading, MeSH) όπου αυτοί ήταν διαθέσιμοι. Ακόμη προχωρήσαμε σε αναζήτηση μη δημοσιευμένων μελετών και μελετών σε εξέλιξη στις ηλεκτρονικές βάσεις κλινικών μελετών <http://www.controlled-trials.com> και <http://www.clinicaltrials.gov>. Για την πληρότητα της αναζήτησης ελέγχθηκαν οι βιβλιογραφικές αναφορές τόσο των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση όσο και σχετικών ανασκοπικών άρθρων. Τα αποτελέσματα της ανωτέρω αναζήτησης συμπληρώθηκαν και από αναζήτηση στο Google Scholar.

Χρησιμοποιήθηκαν όροι ευρετηριασμού όπως «καρδιακή ανακοπή», «αιφνίδιος θάνατος», «καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση», «θυρεοειδικές ορμόνες», «θυροξίνη», «τριΐδωθυρονίνη».

Κριτήρια ένταξης

Συμπεριλήφθηκαν τυχαιοποιημένες μελέτες και μελέτες παρατήρησης. Ορίσαμε σαν υπό μελέτη πληθυσμό ενήλικες και παιδιά με καρδιακή ανακοπή που συνέβη είτε εκτός νοσοκομείου είτε ενδονοσοκομειακά, στους οποίους έγινε προσπάθεια αναζωογόνησης από επαρκώς εκπαιδευμένο ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό. Επίσης, στην ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν πειραματικές μελέτες. Η καρδιακή ανακοπή ήταν μη τραυματικής αιτιολογίας.

Εξαγωγή δεδομένων

Η εξαγωγή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε ανεξάρτητα από δύο μελετητές. Τα δεδομένα αφορούσαν στα χαρακτηριστικά των μελετών, τα κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στην εκάστοτε μελέτη και αποτελέσματα αναφορικά με την ROSC, την επιβίωση μέχρι την εισαγωγή στο νοσοκομείο/24ωρη επιβίωση, την επιβίωση μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο καθώς και τη νευρολογική έκβαση των ασθενών που επιβίωσαν. Έγινε προσπάθεια συλλογής των δεδομένων που έλλειπαν από τις μελέτες μέσω αποστολής ηλεκτρονικού ταχυδρομείου στους συγγραφείς.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από την αρχική αναζήτηση προέκυψαν 877 αποτελέσματα, 55 μέσω Medline, 4 μέσω Cochrane, 3 στις ηλεκτρονικές βάσεις <http://www.controlled-trials.com> και

<http://www.clinicaltrials.gov> και 815 στο Google Scholar. Μετά την αφαίρεση των διπλών δημοσιεύσεων, και αφού έγινε έλεγχος σε επίπεδο τίτλου, απέμειναν 22 άρθρα. Στη συνέχεια έγινε έλεγχος σε επίπεδο περίληψης και πλήρους κειμένου, βρέθηκαν 7 μελέτες οι οποίες πληρούσαν κριτήρια εισαγωγής. Από αυτές, οι τρεις αποτελούν μελέτες παρατήρησης σε θύματα καρδιακής ανακοπής στα οποία έγινε καταγραφή των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών ορού κατά τη διάρκεια της ανακοπής και αναζωογόνης καθώς και μετά την ROSC, ενώ οι υπόλοιπες τέσσερις αποτελούν μελέτες σε πειραματικά μοντέλα καρδιακής ανακοπής στα οποία χορηγήθηκαν θυρεοειδικές ορμόνες και καταγράφηκε η πιθανή συσχέτιση με την έκβαση (Διάγραμμα 1). Η καρδιακή ανακοπή ήταν μη τραυματικής αιτιολογίας. Τα χαρακτηριστικά των μελετών και των συμμετεχόντων σε αυτές συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

Μεταβολές των θυρεοειδικών ορμονών κατά τη διάρκεια της καρδιακής ανακοπής

Διάφορες μελέτες έχουν προσπαθήσει να καταγράψουν τις ορμονικές μεταβολές που επισυμβαίνουν κατά τη διάρκεια της καρδιακής ανακοπής.

Οι Longstreth και συν., πραγματοποίησαν το 1996 μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης στην οποία συμμετείχαν 473 ασθενείς με εξωνοσοκομειακή ανακοπή, 30 εκ των οποίων χωρίς συννοσηρότητες, και 18 υγιείς εθελοντές ως δείγμα ελέγχου. Στον υπό μελέτη πληθυσμό συλλέχθηκε ένα ml περιφερικού αίματος μετά την ανακοπή και έγινε έλεγχος θυρεοειδικής λειτουργίας. Οι κλινικές εκβάσεις των θυμάτων ανακοπής περιλάμβαναν τον θάνατο προ της εισαγωγής στο νοσοκομείο, την ROSC, τη μεταφορά στο νοσοκομείο και θάνατο κατά τη νοσηλεία, καθώς και την επιβίωση και έξοδο από το νοσοκομείο. Από τους 473 ασθενείς, οι 100 κατέληξαν κατά τη νοσηλεία τους, εκ των οποίων μόνο 10 ανέκτησαν επίπεδο επικοινωνίας. Οι υπόλοιποι παρέμειναν σε κωματώδη κατάσταση, ενώ 61 ασθενείς επέζησαν έως της εξόδου τους από το νοσοκομείο. Οι τιμές των T4, T3 και fT3 ήταν σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα της ανακοπής, ενώ οι rT3 και TSH σημαντικά υψηλότερες σε σχέση με το δείγμα ελέγχου. Στην υποομάδα των 30 υγιών προ της ανακοπής ασθενών, οι T4 και T3 ήταν σημαντικά χαμηλότερες και η TSH σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με το δείγμα ελέγχου.

Συμπερασματικά, η επιβίωση και έξοδος από το νοσοκομείο σε θύματα καρδιακής ανακοπής φαίνεται να σχετιζόταν με T4, T3, fT3 και rT3 κοντά στα φυσιολογικά επίπεδα και αυξημένες τιμές TSH. Οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις T4 και T3 και οι υψηλότερες συγκεντρώσεις rT3 στην ομάδα της ανακοπής σε σχέση με το δείγμα ελέγχου παρέπεμπαν σε σύνδρομο νοσούντος ευθυρεοειδικού. Λόγω του αναδρομικού χαρακτήρα της μελέτης δεν κατέστη δυνατό να διευκρινιστεί αν αυτές οι διαταραχές προϋπήρχαν της ανακοπής και πιθανά ακόμα και να σχετίζονται με αυτήν, ή εμφανίστηκαν ως συνέπεια αυτής (16).

Οι Ilumur και συν., πραγματοποίησαν το 2005 μια μελέτη παρατήρησης στην οποία συμμετείχαν συνολικά 121 άτομα, 50 θύματα καρδιακής ανακοπής μετά από οξύ στεφανιαίο επεισόδιο που ανέκτησαν αυτόματη κυκλοφορία, είτε μετά την εφαρμογή πρωτοκόλλου KAA είτε μετά από καρδιοανάταξη, 31 ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου καθώς και 40 υγιείς εθελοντές. Ασθενείς με γνωστό ιστορικό διαταραχής θυρεοειδικής λειτουργίας, αγγειοπλαστικής στεφανιαίων αγγείων, αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, καρδιακής ανεπάρκειας, συννοσηροτήτων, όπως κακοήθεια, καθώς και λήψης φαρμάκων που επηρεάζουν τη θυρεοειδική λειτουργία, όπως η αμιωδαρόνη, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Οι ασθενείς με καρδιακή ανακοπή χωρίστηκαν σε 3 υποκατηγορίες ανάλογα με τη διάρκεια της παρέμβασης: α. < 5 λεπτά (n=24, πρόκειτο κυρίως για ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με καρδιοανάταξη), β. 5-10 λεπτά (n=14) και γ. > 10 λεπτά (n=12). Δείγματα ορού ελήφθησαν 72 ώρες μετά το σύμβαμα, καθώς και 2 μήνες μετά. Τα επίπεδα της T3 και της FT3 στις 72 ώρες στην ομάδα της ανακοπής ήταν χαμηλότερα σε σχέση με τις άλλες δύο ομάδες ($p < 0,0001$), ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις T4, FT4 και TSH. Ανάμεσα στους ασθενείς των τριών υποκατηγοριών της ομάδας της KAA, σε αυτούς με τη διάρκεια παρέμβασης >10 λεπτών τα επίπεδα T3 και FT3 ορού στις 72 ώρες ήταν σημαντικά χαμηλότερα. Οι μετρήσεις δύο μήνες μετά το σύμβαμα ανέδειξαν φυσιολογικές τιμές θυρεοειδικών ορμονών. Τα ευρήματα αυτά πιθανά να σχετίζονταν με σύνδρομο νοσούντος ευθυρεοειδικού κατά τη διάρκεια της καρδιακής ανακοπής που χαρακτηρίζεται από μεταβολές στη θυρεοειδική ομοίσταση. Η ισχαιμία στον υποθάλαμο και στην υπόφυση οδηγούν σε διαταραχή του υποθαλαμο-υποφυσιακού-θυρεοειδικού άξονα με συνέπεια διαταραχή στην κυκλοφορία των θυρεοειδικών ορμονών, με πιο πιθανή την ανεπαρκή μετατροπή της T4 σε T3, καθώς τα επίπεδα της TSH είναι

φυσιολογικά. Μια ακόμα ένδειξη ότι κατά τη διάρκεια της καρδιακής ανακοπής εμφανίζεται το σύνδρομο νοσούντος ευθυρεοειδικού αποτελεί το γεγονός ότι άρση του αιτίου που προκαλεί ανακοπή οδηγεί σε αποκατάσταση της θυρεοειδικής λειτουργίας. Στους ασθενείς με διάρκεια ΚΑΑ > 10 λεπτών παρατηρήθηκε πτώση της T4, γεγονός που παθοφυσιολογικά παραπέμπει περισσότερο σε δευτεροπαθή υποθυρεοειδισμό (121).

Οι Van der Jagt και συν., το 2015, μελέτησαν τη θυρεοειδική λειτουργία ασθενών που ανένηψαν μετά από εξωνοσοκομειακή ΚΑΑ, μεταφέρθηκαν σε κωματώδη κατάσταση σε μονάδα εντατικής θεραπείας και στους οποίους, στη συνέχεια, εφαρμόστηκε θεραπευτική υποθερμία. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς < 18 ετών, με κώμα άλλης αιτιολογίας εκτός της καρδιακής ανακοπής, που λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή με επίδραση στον άξονα (π.χ. κορτικοστεροειδή), με ιστορικό διαταραχών του άξονα, με θερμοκρασία κατά την ώρα της διακομιδής < 30 ° C, εγκυμονούσες καθώς και ασθενείς με νόσο τελικού σταδίου. Μετρήθηκαν τα επίπεδα TSH, ολικής και ελεύθερης T4 και T3 ορού 29 ασθενών σε τέσσερις χρόνους: πριν την υποθερμία, κατά την επίτευξη της θερμοκρασίας-στόχου (32°C - 34°C), στο τέλος της υποθερμίας καθώς και 48 ώρες μετά. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα επίπεδα της TSH και της T3 ανάμεσα στους επιζήσαντες (n=12) και στους μη επιζήσαντες (n=17). Ωστόσο, τα επίπεδα της ελεύθερης T4 ήταν πολύ υψηλότερα στους μη επιζήσαντες σε σχέση με τους επιζήσαντες. Η ερμηνεία που δόθηκε σε αυτό το αποτέλεσμα είναι ότι στους μη επιζήσαντες αναστέλλεται η μετατροπή της T4 σε T3. Συμπερασματικά, θεωρήθηκε ότι η T4 θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως προγνωστικός βιοδείκτης πτωχής έκβασης (20).

Χορήγηση θυρεοειδικών ορμονών σε πειραματικά μοντέλα καρδιακής ανακοπής

Οι Faktor και συν., το 1993, παρακολούθησαν τις συγκεντρώσεις ολικής και ελεύθερης T4 και T3, καθώς και της rT3 σε σκύλους που υπέστησαν VF διάρκειας 9 λεπτών. Ελήφθησαν συνολικά 10 δείγματα ορού από 36 πειραματικά μοντέλα, το πρώτο αμέσως μετά την τοποθέτηση του φλεβικού καθετήρα, το δεύτερο προ της ανακοπής, το τρίτο αμέσως μετά την ανάνηψη και τα υπόλοιπα 7 δείγματα λήφθηκαν 0,5, 1, 2, 4, 6, 12 και 24 ώρες μετά. Τα πειραματικά μοντέλα

κατηγοριοποιήθηκαν σε 4 ομάδες: πρώτη ομάδα (< 30 sec VF, χωρίς ειδική θεραπεία), δεύτερη ομάδα (9 λεπτά VF, χωρίς ειδική θεραπεία), τρίτη ομάδα (9 λεπτά VF με έναρξη ενδοφλέβιας χορήγησης 7,5 μg/kg/h λεβοθυροξίνης για 24 ώρες), τέταρτη ομάδα (9 λεπτά VF με έναρξη ενδοφλέβιας χορήγησης 15 μg/kg/h λεβοθυροξίνης για 24 ώρες). Στην πρώτη και τη δεύτερη ομάδα παρατηρήθηκε σημαντική, ταχεία πτώση στην ολική και ελεύθερη T4 και T3 και ταυτόχρονα σημαντική αύξηση της rT3. Η ολική και ελεύθερη T4 σημείωσαν σημαντική αύξηση στην τρίτη και τέταρτη ομάδα. Παρά την αναπλήρωση με λεβοθυροξίνη, οι τιμές της ολικής και ελεύθερης T3 στην τρίτη ομάδα σημείωσαν πτώση. Στην τέταρτη ομάδα, οι συγκεντρώσεις της ολικής και ελεύθερης T3 ήταν αυξημένες στις δώδεκα ώρες, τόσο σε σχέση με τα προ ανακοπής επίπεδα όσο και σε σχέση με τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις των υπόλοιπων ομάδων στις 12 ώρες. Οι τιμές της ολικής και ελεύθερης T3 24 ώρες μετά την ανακοπή επανήλθαν στα φυσιολογικά επίπεδα μόνο στην τέταρτη ομάδα. Επίσης, η αναπλήρωση με θυρεοειδικές ορμόνες φάνηκε να σχετίζεται με αύξηση των επιπέδων της rT3. Όλοι οι σκύλοι επέζησαν για δώδεκα ώρες μετά την ανακοπή. Οι ομάδες 3 και 4, που έλαβαν αναπλήρωση με λεβοθυροξίνη, σημείωσαν καλύτερη νευρολογική έκβαση σε σχέση με τη δεύτερη ομάδα. Έντεκα σκύλοι κατέληξαν πριν τις 24 ώρες μετά την ανακοπή. Οι 4 εξ αυτών προέρχονταν από την τρίτη ομάδα και οι 3 από την τέταρτη και κατέληξαν αιφνίδια λόγω καρδιακής ανεπάρκειας ή VF, ενώ αντίθετα οι υπόλοιποι 4 προέρχονταν από τη δεύτερη ομάδα και στον θάνατό τους οδήγησαν εκδηλώσεις από το κεντρικό νευρικό σύστημα και συγκεκριμένα επιληπτικές κρίσεις. Στις 24 ώρες μετά την ανακοπή τα πειραματικά μοντέλα που έλαβαν αναπλήρωση σημείωσαν σαφώς καλύτερη νευρολογική έκβαση σε σχέση με τους σκύλους της δεύτερης ομάδας. Η μελέτη αυτή, πέρα από τη σημαντική πτώση των επιπέδων ολικής και ελεύθερης T3 και T4 κατά τη διάρκεια της καρδιακής ανακοπής, ανέδειξε και το ότι η χορήγηση λεβοθυροξίνης σε υψηλές δόσεις σχετίζεται με μείωση του νευρολογικού ελλείμματος και βελτίωση του προσδόκιμου, πιθανά λόγω βελτίωσης όσον αφορά στην κατανάλωση O₂ (17).

Ακολούθως, οι Zwemer και συν., μελέτησαν τις επιδράσεις ενδοφλέβιας χορήγησης λεβοθυροξίνης στη συστηματική παροχή και κατανάλωση O₂, για 6 ώρες μετά την επιτυχή αναζωογόνηση έπειτα από 9 λεπτά νορμοθερμικής καρδιακής ανακοπής σε σκύλους. Δεκατέσσερις (14) σκύλοι χωρίστηκαν σε δύο ομάδες των επτά, εκ των

οποίων η μία ομάδα έλαβε ενδοφλέβια έγχυση 1,5 μg/kg/h λεβοθυροξίνης για 1,5 ώρα προ της ανακοπής και για 6 ώρες μετά, ενώ η άλλη ομάδα χρησίμευσε ως δείγμα ελέγχου και έλαβε αντίστοιχη ποσότητα φυσιολογικού ορού. Η νευρολογική έκβαση αξιολογήθηκε στις 1, 2 και 6 ώρες μετά την ανακοπή. Η συστηματική κατανάλωση O₂, η παραγωγή CO₂, και το αναπνευστικό πηλίκιο υπολογίσθηκαν από άμεση μέτρηση της καρδιακής παροχής, καθώς και από τη μέτρηση αρτηριακών και μεικτών φλεβικών αερίων αίματος. Τα επίπεδα TSH, T4, FT4, T3, FT3, rT3 ορού καθώς και δείκτες οξειδωτικής βλάβης, όπως η μαλονδιαλδεΐδη (MDA) πλάσματος, μετρήθηκαν πριν από τη χορήγηση αναπλήρωσης και μετά την αναζωογόνηση. Μετά την αναζωογόνηση, οι σκύλοι της πρώτης ομάδας διατήρησαν σημαντικά υψηλότερη καρδιακή παροχή σε σύγκριση με το δείγμα ελέγχου, τόσο στις 4 όσο και στις 6 ώρες. Τα επίπεδα συστηματικής κατανάλωσης O₂ ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα που έλαβε αναπλήρωση στη 1, 4 και 6 ώρες. Επίσης, σε αυτήν την ομάδα σημειώθηκαν και υψηλότερες συγκεντρώσεις T4, FT4, T3, FT3, rT3, ενώ όσον αφορά την TSH δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες. Το νέο που έρχεται να αναδείξει αυτή η μελέτη είναι ότι η χορήγηση λεβοθυροξίνης φαίνεται να ενισχύει τη συστηματική παροχή O₂ και, συνεπώς, την κατανάλωση O₂ μετά την ανακοπή (18).

Το 1996, οι *Whiteshall και συν.*, για πρώτη φορά μελέτησαν τη χορήγηση T3 και rT3 σε πειραματικά μοντέλα ανακοπής. Είκοσι τέσσερις (24) σκύλοι κατανεμήθηκαν σε 3 ομάδες: στην πρώτη ομάδα συμπεριλήφθηκαν 8 σκύλοι που υπέστησαν καρδιακή ανακοπή λόγω VF διάρκειας 9 λεπτών και στο βασικό πρωτόκολλο προστέθηκε η χορήγηση φυσιολογικού ορού, στη δεύτερη ομάδα 8 σκύλοι υπέστησαν καρδιακή ανακοπή και στη συνέχεια έλαβαν συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 1μg/kg/h T3 για 24 ώρες και στην τρίτη ομάδα 8 σκύλοι υπέστησαν καρδιακή ανακοπή και στη συνέχεια έλαβαν 30 μg/kg/h ενδοφλέβια rT3 για 24 ώρες. Όλοι οι σκύλοι ανέκτησαν αυτόματη κυκλοφορία. Είκοσι τρεις (23) σκύλοι επέζησαν για ένα 24ωρο μετά την ανακοπή, ενώ κατέληξε ένας σκύλος από τη δεύτερη ομάδα. Η χορήγηση της T3 ή της rT3 απέτυχε να βελτιώσει το νευρολογικό έλλειμμα ή να βελτιώσει την έκβαση. Η χορήγηση rT3 οδήγησε σε αύξηση της συγκέντρωσης της T4 στα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα, σε αντίθεση με τις προηγούμενες δύο μελέτες όπου χορηγήθηκε λεβοθυροξίνη και τα επίπεδα της T4 εφτάσαν έως 12 φορές πάνω από τα ανώτερα φυσιολογικά. Αυτό, πιθανά, υποδηλώνει ότι τα θεραπευτικά επίπεδα

θυροξίνης στο αίμα προκειμένου να επιτευχθεί η βέλτιστη νευρολογική έκβαση είναι πολύ υψηλά σε σχέση με τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα (122).

Το 2008, οι Knezl και συν., εξέτασαν τόσο την οξεία όσο και τη μακροπρόθεσμη επίδραση των θυρεοειδικών ορμονών στην ευαισθησία του μυοκαρδίου στην VF και στην ικανότητα αυτού να την τερματίζει και να αποκαθιστά φλεβοκομβικό ρυθμό. Η T3 χορηγήθηκε σε χοίρεια πειραματικά μοντέλα αμέσως μετά την πρόκληση VF, ενώ η T4 χορηγήθηκε για δύο εβδομάδες, τόσο σε νεαρούς όσο και σε ηλικιωμένους επίμυες. Η χορήγηση T4 είχε ως αποτέλεσμα την αυξημένη μυοκαρδιακή ευαισθησία των νέων επίμυων στην VF προκαλούμενη από υποκαλιαιμία. Ωστόσο, δε φάνηκε να έχει την ίδια επίδραση στους ηλικιωμένους επίμυες, στους οποίους και έπαιξε ρόλο στην αποκατάσταση φλεβοκομβικού ρυθμού. Η οξεία χορήγηση T3 σε μικρότερη δόση μείωσε τη μυοκαρδιακή ευαισθησία στην ηλεκτρικά επαγόμενη VF και διευκόλυνε την αποκατάσταση φλεβοκομβικού ρυθμού. Ωστόσο, η χορήγηση της T3 σε μεγαλύτερη δόση αύξησε τη μυοκαρδιακή ευαισθησία και δεν επηρέασε την αποκατάσταση του ρυθμού. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι οι θυρεοειδικές ορμόνες μπορεί να επηρεάσουν την ευαισθησία της καρδιάς στην VF και την ικανότητά της να αποκαθιστά τον φλεβοκομβικό ρυθμό μέσω οξείας (μη γενωμικής) και μακροχρόνιας (γενωμικής) δράσης. Επιπλέον, η αντιαρρυθμική τους δράση φαίνεται να εξαρτάται από την ηλικία και τη δόση (123).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από την ανάλυση της βιβλιογραφίας αναφορικά με τις θυρεοειδικές ορμόνες κατά την καρδιακή ανακοπή προκύπτουν αρκετά ενδιαφέροντα και χρήσιμα συμπεράσματα.

Αρχικά, παρατηηρούμε ότι υπάρχει μεταβολή της θυρεοειδικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της ανακοπής, η οποία μάλιστα φαίνεται να είναι χρονοεξαρτώμενη. Έτσι, η κύρια μεταβολή που παρατηρείται στην οξεία φάση είναι η πτώση των τιμών της T3 και FT3, χωρίς να υπάρχουν μεταβολές στην TSH, ενώ σε χρόνια φάση οι τιμές αυτές φαίνεται ότι επιστρέφουν στα φυσιολογικά όρια. Το συμπέρασμα που προκύπτει σχετικά με αυτήν τη μεταβολή είναι ότι κατά τη διάρκεια της καρδιακής ανακοπής, λόγω της γενικευμένης ιστικής υποξίας που οδηγεί σε μειωμένη

οξυγόνωση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-θυρεοειδούς, υπάρχει ανεπαρκής μετατροπή της T4 σε T3 στα πλαίσια του συνδρόμου νοσούντος ευθυρεοειδικού.

Παράλληλα, τα επίπεδα της ολικής T4 είναι υψηλότερα σε ασθενείς με διάρκεια ΚΑΑ > 10 λεπτών, καθώς και στους μη επιζήσαντες, γεγονός που θα μπορούσε να καταστήσει την T4 προγνωστικό βιοδείκτη. Ωστόσο, η ακριβής στιγμή εμφάνισης των μεταβολών των θυρεοειδικών ορμονών σε θύματα καρδιακής ανακοπής δεν έχει προσδιοριστεί ακόμα στη βιβλιογραφία, γεγονός που εμποδίζει τη χρήση της, καθώς θα πρέπει να αποσαφηνιστεί με ακρίβεια το πότε θα πρέπει να μετρώνται τα επίπεδά της στο πλάσμα.

Η χορήγηση λεβοθυροξίνης κατά τη διάρκεια της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης, και μάλιστα σε δόση τέτοια ώστε να αυξάνονται τα επίπεδα T4 ορού σε πολλαπλάσιο βαθμό σε σχέση με τα ανώτερα φυσιολογικά, φαίνεται να έχει ευεργετική επίδραση τόσο στην επιβίωση, όσο και στην νευρολογική έκβαση. Ο μηχανισμός με τον οποίο αυτό επιτυγχάνεται περιλαμβάνει την αύξηση της παροχής O₂ στους ιστούς. Αντίθετα, χορήγηση T3 ή rT3 δεν οδηγεί σε ικανή αύξηση της T4, παρά μόνο εντός των φυσιολογικών επιπέδων, ενώ δεν προσφέρει κάποιο όφελος όσον αφορά στην επιβίωση και τη νευρολογική έκβαση.

Η χορήγησή τους, και ιδιαίτερα της T3, φαίνεται ακόμα να έχει θετική επίδραση όσον αφορά στην αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού σε ασθενείς με VF. Η ιδιότητα αυτή των θυρεοειδικών ορμονών έχει άμεση συσχέτιση με την ηλικία του ασθενούς, καθώς η επίδραση είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς ηλικιωμένους σε σχέση με τους νεότερους.

Στην τρέχουσα βιβλιογραφία υπάρχουν μελέτες οι οποίες διερευνούν τη συσχέτιση των θυρεοειδικών ορμονών με το προσδόκιμο επιβίωσης και τη νευρολογική έκβαση μετά την καρδιακή ανακοπή. Πρόκειται για πειραματικές έρευνες και μελέτες παρατήρησης, ενώ φαίνεται ότι ακόμα δεν έχουν διενεργηθεί τυχαίοποιημένες μελέτες. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες και μάλιστα τυχαίοποιημένες διπλές τυφλές προκειμένου να φτάσουμε σε ασφαλή συμπεράσματα σε σχέση με τη χρήση των θυρεοειδικών ορμονών στην καρδιακή ανακοπή και την επιβίωση μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Είναι κατανοητό ότι, προκειμένου να επιτευχθεί αυτό, θα

πρέπει αρχικά να πραγματοποιηθεί ένας ικανός αριθμός μελετών όπου θα δοκιμάζεται σε πειραματόζωα η δράση τους, η φαρμακοκινητική τους καθώς και η οξεία και χρόνια τοξικότητά τους. Επιπροσθέτως, ακόμα κι αν ολοκληρωθούν αυτού του τύπου οι μελέτες, προκύπτουν ζητήματα ηθικής και δεοντολογίας, καθώς το υπό μελέτη υποκείμενο αφορά σε άτομο σε πολύ κρίσιμη κατάσταση, εν μέσω καρδιακής ανακοπής, όπου οι ισορροπίες είναι πολύ λεπτές, που, ακόμα κι αν ακολουθηθεί διαδικασία ΚΑΑ σύμφωνα με τα διεθνή πρωτόκολλα, υπάρχει κίνδυνος να οδηγηθούμε σε απώλεια ανθρώπινης ζωής, πόσο μάλλον αν στο πρωτόκολλο εισαχθεί ένα νέο φάρμακο. Υπάρχουν καθορισμένα κριτήρια αποκλεισμού ασθενών από μία κλινική δοκιμή, στα οποία περιλαμβάνονται ασθενείς αιμοδυναμικά ασταθείς, σηπτικοί, κτλ. Επομένως, η διενέργεια τυχαιοποιημένης διπλής τυφλής μελέτης για τη χορήγηση θυρεοειδικών ορμονών στην ανακοπή είναι δύσκολη, καθώς ο ερευνητής θα κληθεί να αντιμετωπίσει αρκετά ηθικά εμπόδια προκειμένου να προχωρήσει.

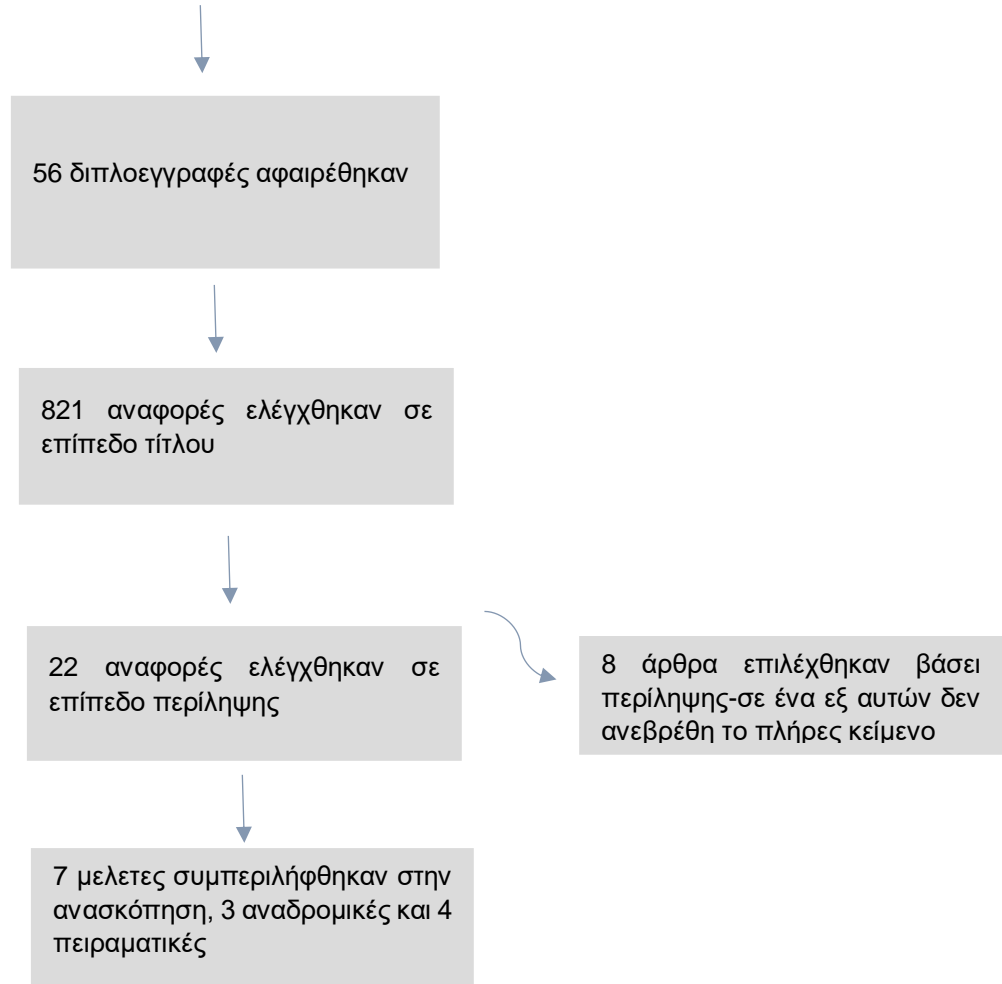
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Με βάση τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα, κατά τη διάρκεια της καρδιακής ανακοπής σημειώνονται σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών. Παθοφυσιολογικά, οι μεταβολές φαίνεται να ερμηνεύονται με βάση το σύνδρομο του νοσούντος ευθυρεοειδικού. Η χρησιμότητα του συμπεράσματος αυτού έγκειται αφενός στο ότι θα μπορούσαν να αποτελέσουν έναν προγνωστικό βιοδείκτη για τα θύματα καρδιακής ανακοπής και αφετέρου να χρησιμοποιηθούν θεραπευτικά, συμβάλλοντας στη βελτίωση του προσδόκιμου. Χρειάζεται περαιτέρω έρευνα και μάλιστα μελέτες τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές, προκειμένου να φτάσουμε σε ασφαλή συμπεράσματα σε σχέση με τη χρήση των θυρεοειδικών ορμονών στην καρδιακή ανακοπή.

Μελέτη	Έτος	Σχεδιασμός μελέτης	Συνθήκες	Χρόνος μέτρησης ΤΗ	Παρέμβαση	Αποτέλεσμα
Longstreth και συν.	1996	Αναδρομική	Εξωνοσοκομειακή ΚΑ	Μετά την ROSC/παύση προσπάθειας ΚΑΑ		Υποθυροξιναιμία πιθανά λόγω ΣΝΕ/επίπεδα ΤΗ (εκτός της ΤSH) ασθενών που εξήλθαν από το νοσοκομείο κοντά στα φυσιολογικά
Ilumur και συν.	2005	Αναδρομική	ΚΑ λόγω ΟΣΣ/OEM	12 ώρες μετά OEM/72 ώρες μετά ΚΑ		Χαμηλότερα επίπεδα Τ3, FT3 στην ομάδα της ΚΑ λόγω ΣΝΕ/ Βελτίωση σε 2 μήνες
Van der Jagt και συν.	2015	Αναδρομική	Εξωνοσοκομειακή ΚΑ+θεραπευτική υποθερμία	Πο-κατά τη διάρκεια-στο τέλος της θεραπευτικής υποθερμίας-48 ώρες μετά		Αυξημένη FT4 σε μη επιζήσαντες λόγω αναστολής της μετατροπής της FT4 σε Τ3
Faktor και συν.	1993	Πειραματική	ΚΑ λόγω VF	Προ της ΚΑ, αμέσως μετά την ROSC, 0,5, 1, 2, 4, 6, 12, 24 ώρες μετά	Χορήγηση iv 7,5 & 15 μg/kg/h L-T4 για 24 ώρες μετά την ROSC	Ταχεία μείωση Τ4, FT4, Τ3, FT3 και αύξηση rT3 μετά την ΚΑ λόγω ΣΝΕ/ Μαζική αναπλήρωση με Τ4 βελτίωσε τη νευρολογική έκβαση
Zwemer και συν.	1997	Πειραματική	ΚΑ λόγω VF	Προ της ΚΑ, 1, 2, 4, 6 ώρες μετά	Χορήγηση iv 1,5 μg/kg/h L-T4 για 1,5 ώρα μετά προ της ΚΑ και 5 ώρες μετά την ROSC	Οι σκύλοι που έλαβαν θεραπεία είχαν υψηλά επίπεδα Τ3, FT3, Τ4, FT4 and rT4, αυξημένο VO2 και αυξημένη παροχή οξυγόνου
Whiteshall και συν.	1996	Πειραματική	ΚΑ λόγω VF		Χορήγηση 1 μg/kg/h Τ3 για 24 ώρες/ 30 μg/kg/h rT3 για 24 ώρες μετά την ROSC	Αύξηση της Τ4 στα ανώτερα φυσιολογικά, η οποία απέτυχε να βελτιώσει τη νευρολογική έκβαση
Κnezl και συν.	2008	Πειραματική	ΚΑ λόγω VF		Χορήγηση 50 μg Τ4 σε νέους και ηλικιωμένους επίμυες για 2 εβδομάδες προ VF/ Τ3 σε χοίρους 5 λεπτά προ VF	Αναπλήρωση της Τ4 οδήγησε νωρίτερα σε αυθόρμητη αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού/ χαμηλότερη δόση Τ3 διευκόλυσε την αποκατάσταση φλεβοκομβικού ρυθμού. Η αντιαρρυθμική δράση των ΤΗ φαίνεται να εξαρτάται από τη δόση και την ηλικία

Πίνακας 2: Χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν. ΚΑ: Καρδιακή ανακοπή, ΟΣΣ: Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, OEM: Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ΣΝΕ: σύνδρομο νοσούντος ευθυρεοειδικού, ROSC: Επαναφορά της αυτόματης κυκλοφορίας, ΚΑΑ: Καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση, ΤΗ: Θυρεοειδικές ορμόνες, ΤSH: Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη, Τ3: Τριϊδωθυρονίνη, FT3: Ελεύθερη τριϊδωθυρονίνη, Τ4: Θυροξίνη, FT4: Ελεύθερη θυροξίνη, VF: κοιλιακή μαρμαρυγή, iv: ενδοφλεβίως, rT3: Ανάστροφη Τ3, L-T4: Λεβοθυροξίνη

877 αποτελέσματα προέκυψαν από την αναζήτηση της Medline (55), της Cochrane Library (4), των βάσεων δεδομένων <http://www.controlled-trials.com> και <http://www.clinicaltrials.gov> (3) και του Google Scholar (815)



Διάγραμμα 1. Διάγραμμα ροής που απεικονίζει τη διαδικασία επιλογής των μελετών.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η καρδιακή ανακοπή οδηγεί σε ποικίλες παθοφυσιολογικές μεταβολές. Μία από αυτές αποτελεί και η μεταβολή της φυσιολογικής θυρεοειδικής ομοιόστασης.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας και των κλινικών μελετών εκείνων που αναλύουν τον ρόλο των μεταβολών των θυρεοειδικών ορμονών κατά την καρδιακή ανακοπή.

Μέθοδοι: Η αναζήτηση των μελετών έγινε σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων και συγκεκριμένα στο MEDLINE μέσω του PUBMED, στην Cochrane Library και στο Google Scholar. Επιλέξαμε τυχαιοποιημένες μελέτες και μελέτες παρατήρησης. Ορίσαμε σαν υπό μελέτη πληθυσμό ενήλικες και παιδιά με καρδιακή ανακοπή που συνέβη είτε εκτός νοσοκομείου είτε ενδονοσοκομειακά, στους οποίους έγινε προσπάθεια αναζωογόνησης από επαρκώς εκπαιδευμένο ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό. Επίσης, στην ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν πειραματικές μελέτες.

Αποτελέσματα: Συμπεριλήφθηκαν 3 μελέτες παρατήρησης και 4 πειραματικές μελέτες, ενώ δεν αναβρέθηκαν τυχαιοποιημένες μελέτες. Κατά τη διάρκεια της καρδιακής ανακοπής επισυμβαίνουν μεταβολές στη θυρεοειδική ομοιόσταση, που φαίνεται να ερμηνεύονται σύμφωνα με το σύνδρομο του νοσούντος θυρεοειδικού. Θεραπεία υποκατάστασης με λεβοθυροξίνη φαίνεται να οδηγεί σε αύξηση του ποσοστού επιβίωσης καθώς και σε μειωμένο νευρολογικό έλλειμμα.

Συμπέρασμα: Με βάση τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα κατά τη διάρκεια της καρδιακής ανακοπής σημειώνονται σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών. Η χρησιμότητα του συμπεράσματος αυτού έγκειται αφενός στο ότι θα μπορούσαν να αποτελέσουν έναν προγνωστικό βιοδείκτη για τα θύματα καρδιακής ανακοπής και αφετέρου να χρησιμοποιηθούν θεραπευτικά, συμβάλλοντας στη βελτίωση του προσδόκιμου. Χρειάζεται περαιτέρω έρευνα και μάλιστα μελέτες τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές, προκειμένου να φτάσουμε σε ασφαλή συμπεράσματα σε σχέση με τη χρήση των θυρεοειδικών ορμονών στην καρδιακή ανακοπή.

ABSTRACT

Introduction: various pathophysiological changes occur during cardiac arrest (CA). One of these is the alteration in normal thyroid homeostasis. The purpose of this study is to review current literature and those clinical studies that analyze the role of thyroid hormone changes during cardiac arrest.

Materials and methods: we systematically searched Pubmed, the Cochrane Library and Google Scholar. Randomized control trials, observational studies and experimental studies were selected.

Results: our search initially identified 877 studies. Of them, 3 observational studies and 4 experimental studies met the inclusion criteria. No randomized control trials concerning the role of thyroid hormones during cardiopulmonary resuscitation were found in our research. During CA, changes in thyroid homeostasis occur that appear to be attributed to a low T3 syndrome.

Conclusions: based on existing literature, significant changes in thyroid hormone levels occur during CA. The usefulness of this conclusion is that thyroid hormones could be a predictive biomarker for CA victims and that they could be used therapeutically, helping to improve life expectancy. Further research and even randomized, double-blind studies are needed in order to reach safe conclusions regarding the use of thyroid hormones in CA.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

KAA: Καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση

TH: Θυρεοειδικές ορμόνες

T3: Τριϊωδοθυρονίνη

T4: Θυροξίνη

O₂ : Οξυγόνο

CO₂ : Διοξείδιο του άνθρακα

P38 MAPK: p38 mitogen-activated protein kinases

ROSC: Επαναφορά της αυτόματης κυκλοφορίας

ICD: Μόνιμος εμφυτεύσιμος απινιδωτής

PEA: Άσφυγμη ηλεκτρική δραστηριότητα

VF: Κοιλιακή μαρμαρυγή

PVT: Άσφυγμη κοιλιακή ταχυκαρδία

NSVT: Μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία

ILCOR: Διεθνής Επιτροπή για την Αναζωογόνηση

NYHA: New York Heart Association

AED: Αυτόματος εξωτερικός απινιδωτής

cAMP: Κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη

IP3: Τριφωσφορική ινοσιτόλη

IP4: Τετραφωσφορική ινοσιτόλη

SNP: Νιτροπρωσσικό νάτριο

ATP : Τριφωσφορική αδενοσίνη

mPTP : Πόροι μετάπτωσης μιτοχονδριακής διαπερατότητας

TPO: Θυρεοειδική υπεροξειδάση

MIT: Μονοϊωδοτυροσίνη

DIT: Διϊωδοτυροσίνη

rT3: Ανάστροφη T3

TSH: Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη

TBG: Θυρεοδεσμευτική σφαιρίνη

TRH: Εκλυτική ορμόνη της θυρεοτροπίνης

MDA: Μαλονδιαλδεΐδη

IGF-1: Ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας 1

ΟΣΣ: Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

OEM: Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

ΚΑ: Καρδιακή ανακοπή

ΣΝΕ: Σύνδρομο νοσούντος ευθυρεοειδικού

L-T4: Λεβοθυροξίνη

iv: Ενδοφλεβίως

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Berdowski J, Berg RA, Tijssen JGP, et al. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation*. 2010 Nov;81(11):1479–87.
2. Gräsner JT, Herlitz J, Koster RW, et al. Quality management in resuscitation – Towards a European Cardiac Arrest Registry (EuReCa). *Resuscitation*. 2011 Aug;82(8):989–94.
3. Gräsner J, Emergency M. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology Epidemiology and management of cardiac arrest : What registries are revealing. *YBEAN*. 2013;27(3):293–306.
4. Hagihara A, Hasegawa M, Abe T, et al.. Prehospital Epinephrine Use and Survival Among Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *JAMA* . 2012 Mar;307(11):1161.
5. Aufderheide TP, Frascone RJ, Wayne MA, et al. Standard cardiopulmonary resuscitation versus active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation with augmentation of negative intrathoracic pressure for out-of-hospital cardiac arrest : a randomised trial. *Lancet*. 2011 Jan;377(9762):301–11.
6. Sasson C, Rogers M, Dahl J, et al. Predictors of Survival From Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010 Jan;3(1):63–81.
7. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 6: Advanced Cardiovascular Life Support : Section 6: Pharmacology II: Agents to Optimize Cardiac Output and Blood Pressure. *Circulation*. 2000 Aug;102(Supplement 1):I-129-I-135.
8. Papastylianou A, Mentzelopoulos S. Current Pharmacological Advances in the Treatment of Cardiac Arrest. *Emerg Med Int*. 2011 Nov;2012:1–9.
9. Bartos JA, Matsuura TR, Sarraf M, et al. Bundled postconditioning therapies improve hemodynamics and neurologic recovery after 17 min of untreated cardiac arrest &. *Resuscitation*. 2015;87:7–13.
10. Bartos JA, Yannopoulos D. Novelty in pharmacological management of cardiopulmonary resuscitation. *Curr Opin Crit Care*. 2013 Oct;19(5):417–23.
11. Pantos C, Mourouzis I. Translating thyroid hormone effects into clinical practice: the relevance of thyroid hormone receptor $\alpha 1$ in cardiac repair. *Heart Fail Rev*. 2015 May;20(3):273–82.
12. Pantos C, Mourouzis I, Saranteas T, et al. Thyroid hormone improves postischaemic recovery of function while limiting apoptosis: a new therapeutic approach to support hemodynamics in the setting of ischaemia-reperfusion? *Basic Res Cardiol*. 2009 Jan ;104(1):69–77.
13. Mourouzis I, Kostakou E, Galanopoulos G, et al. Inhibition of thyroid hormone receptor $\alpha 1$ impairs post-ischemic cardiac performance after myocardial infarction in mice. *Mol Cell Biochem*. 2013 Jul;379(1–2):97–105.
14. Sadana P, Coughlin L, Burke J, et al. Anti-edema action of thyroid hormone in MCAO model of ischemic brain stroke: Possible association with AQP4 modulation. *J Neurol Sci [Internet]*. 2015 Jul;354(1–2):37–45.
15. Genovese T, Impellizzeri D, Ahmad A, et al. Post-ischaemic thyroid hormone treatment in a rat model of acute stroke. *Brain Res*. 2013 Mar;1513:92–102.

16. Longstreth Wt, Manowitz Nr, DeGroot Lj, et al. Plasma Thyroid Hormone Profiles Immediately Following Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Thyroid*. 1996 Dec;6(6):649–53.
17. Facktor MA, Mayor GH, Nachreiner RF, et al. Thyroid hormone loss and replacement during resuscitation from cardiac arrest in dogs. *Resuscitation*. 1993 Oct;26(2):141–62.
18. Zwemer CF, Whitesall SE, Nachreiner RF, et al. Acute thyroid hormone administration increases systemic oxygen delivery and consumption immediately following resuscitation from cardiac arrest without changes in thyroid-stimulating hormone. *Resuscitation*. 1997 Jan;33(3):271–80.
19. Arrich J, Holzer M, Havel C, et al. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 15.
20. van der Jagt M, Knoop S, de Jong MFC, et al. Increased Thyroxin During Therapeutic Hypothermia Predicts Death in Comatose Patients After Cardiac Arrest. *Neurocrit Care*. 2015 Oct;23(2):198–204.
21. Jacobs I, Nadkarni V, Bahr J, et al. Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation Outcome Reports. *Circulation*. 2004 Nov;110(21):3385–97.
22. Boriani G, Valzania C, Diemberger I, et al. Potential of non-antiarrhythmic drugs to provide an innovative upstream approach to the pharmacological prevention of sudden cardiac death. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007 May;16(5):605–23.
23. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation [Internet]*. 1992 Jan;85:l2-10.
24. Chugh SS, Reinier K, Teodorescu C, et al. Epidemiology of Sudden Cardiac Death : Clinical and Research Implications. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008 Dec.2020;51(3).
25. Albert CM, McGovern BA, Newell JB, et al. Sex differences in cardiac arrest survivors. *Circulation*. 1996 Mar 15;93(6):1170–6.
26. Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, et al. Part 7: Adult Advanced Cardiovascular Life Support. *Circulation*. 2015 Nov;132(18 suppl 2):S444–64.
27. de Luna AB, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: Mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J*. 1989 Jan;117(1):151–9.
28. Elfwén L, Lagedal R, James S, et al. Coronary angiography in out-of-hospital cardiac arrest without ST elevation on ECG—Short- and long-term survival. *Am Heart J*. 2018 Jun;200:90–5.
29. Wood MA, Stambler BS, Damiano RJ, et al. Lessons learned from data logging in a multicenter clinical trial using a late-generation implantable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol*. 1994 Dec;24(7):1692–9.
30. Cummins RO, Ornato JP, Thies WH, et al. Improving survival from sudden cardiac arrest: the “chain of survival” concept. A statement for health professionals from the Advanced Cardiac Life Support Subcommittee and the Emergency Cardiac Care Committee, American Heart Association. *Circulation*. 1991 May;83(5):1832–47.
31. Tovar OH, Jones JL. Electrophysiological deterioration during long-duration ventricular fibrillation. *Circulation*. 2000 Dec 5;102(23):2886–91.

32. Weaver D, Cobb LA, Hallstrom AP, et al R. Factors Influencing Survival After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7(4):752–7.
33. Herlitz J, Engdahl J, Svensson L, et al. Can we define patients with no chance of survival after out-of-hospital cardiac arrest? *Heart*. 2004 Oct;90(10):1114–8.
34. Gray WA, Capone RJ, Most AS. Unsuccessful Emergency Medical Resuscitation — Are Continued Efforts in the Emergency Department Justified? *N Engl J Med*. 1991 Nov;325(20):1393–8.
35. Luo S, Zhang Y, Zhang W, et al. Prognostic significance of spontaneous shockable rhythm conversion in adult out-of-hospital cardiac arrest patients with initial non- shockable heart rhythms : a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2017 Dec;121:1-8.
36. Rea TD, Eisenberg MS, Becker LJ, et al. Temporal Trends in Sudden Cardiac Arrest. *Circulation*. 2003 Jun;107(22):2780–5.
37. Bunch TJ, White RD, Gersh BJ, et al. Outcomes and In-hospital Treatment of Out-of-Hospital Cardiac Arrest Patients Resuscitated From Ventricular Fibrillation by Early Defibrillation. *Mayo Clin Proc*. 2004 May;79(5):613–9.
38. de Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, et al. Circumstances and causes of out-of-hospital cardiac arrest in sudden death survivors. *Heart*. 1998 Apr;79(4):356–61.
39. Kiplan BA, Stevenson WG. Ventricular tachycardia and sudden cardiac death. *Mayo Clin Proc*. 2009 Mar;84(3):289–97.
40. Neumar RW, Shuster M, Callaway CW, et al. Part 1: Executive Summary. *Circulation*. 2015 Nov;132:S315–67.
41. Weisfeldt ML, Becker LB. Resuscitation After Cardiac Arrest. *JAMA*. 2002 Dec;288(23):3035.
42. Gaussorgues P, Gueugniaud PY, Vedrinne JM, et al Bacteremia following cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med*. 1988;14(5):575–7.
43. Vanden Hoek TL, Shao Z, Li C, et al. Reperfusion injury on cardiac myocytes after simulated ischemia. *Am J Physiol Circ Physiol*. 1996 Apr;270(4):H1334–41.
44. Greene HL. Sudden arrhythmic cardiac death--mechanisms, resuscitation and classification: the Seattle perspective. *Am J Cardiol*. 1990 Jan;65(4):4B-12B.
45. Greene HL. Prediction of survival from resuscitation: a prognostic index derived from multivariate logistic model analysis. *Am J Cardiol*. 1990 Jan;65(4):4B-12B.
46. Herlitz J, Eek M, Holmberg M, et al. Characteristics and outcome among patients having out of hospital cardiac arrest at home compared with elsewhere. *Ann Emerg Med*. 2003 Oct;42(4):601–2.
47. Rea TD, Paredes VL. Quality of life and prognosis among survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care*. 2004 Jun;10(3):218–23.
48. Potpara TS, Mihajlovic M, Stankovic S, et al. External Validation of the Simple NULL-PLEASE Clinical Score in Predicting Outcome of Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Am J Med*. 2017 Dec;130(12):1464.e13-1464.e21.
49. Bascom KE, Dziodzio J, Vasaiwala S, et al. Derivation and Validation of the CREST Model for Very Early Prediction of Circulatory Etiology Death in Patients Without ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction After Cardiac Arrest. *Circulation*. 2018 Jan;137(3):273–82.

50. van Walraven C, Forster AJ, Parish DC, et al. Validation of a Clinical Decision Aid to Discontinue In-Hospital Cardiac Arrest Resuscitations. *JAMA*. 2001 Mar ;285(12):1602.
51. Brindley PG, Markland DM, Mayers I, et al. Predictors of survival following in-hospital adult cardiopulmonary resuscitation. *CMAJ*. 2002 Aug;167(4):343–8.
52. Bloom HL, Shukrullah I, Cuellar JR, et al. Long-term survival after successful in-hospital cardiac arrest resuscitation. *Am Heart J*. 2007 May;153(5):831–6.
53. Goldberger ZD, Chan PS, Berg RA, et al. Duration of resuscitation efforts and survival after in-hospital cardiac arrest: an observational study. *Lancet (London, England)*. 2012 Oct 27;380(9852):1473–81.
54. Ofoma UR, Basnet S, Berger A, et al. Trends in Survival After In-Hospital Cardiac Arrest During Nights and Weekends. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jan;71(4):402–11.
55. Schluep M, Gravesteyn BY, Stolker RJ, et al. One-year survival after in-hospital cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2018 Nov;132:90–100.
56. Thompson LE, Chan PS, Tang F, et al. Long-Term Survival Trends of Medicare Patients After In-Hospital Cardiac Arrest: Insights from Get With The Guidelines-Resuscitation®. *Resuscitation*. 2018 Feb 1;123:58–64.
57. Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA, et al. A population-level analysis of 5620 recipients of multiple in-hospital cardiopulmonary resuscitation attempts. *J Hosp Med*. 2014 Jan 1 ;9(1):29–34.
58. Nallamothu BK, Guetterman TC, Harrod M, et al. How Do Resuscitation Teams at Top-Performing Hospitals for In-Hospital Cardiac Arrest Succeed? *Circulation*. 2018 Jul 10;138(2):154–63.
59. Chan PS, Krumholz HM, Nichol G, et al. Delayed Time to Defibrillation after In-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med*. 2008 Jan 3;358(1):9–17.
60. Myerburg RJ, Conde CA, Sung RJ, et al. Clinical, electrophysiologic and hemodynamic profile of patients resuscitated from prehospital cardiac arrest. *Am J Med*. 1980 Apr 1;68(4):568–76.
61. Myerburg RJ, Kessler KM, Zaman L, et al. Survivors of Prehospital Cardiac Arrest. *JAMA J Am Med Assoc*. 1982 Mar 12;247(10):1485.
62. Rittenberger JC, Doshi AA, Reynolds JC. Post Cardiac Arrest Service. Postcardiac Arrest Management. *Emerg Med Clin North Am*. 2015 Aug;33(3):691–712.
63. Kuriachan VP, Sumner GL, Mitchell LB. Sudden Cardiac Death. *Curr Probl Cardiol*. 2015 Apr;40(4):133-200.
64. Hess EP, Campbell RL, White RD. Epidemiology, trends, and outcome of out-of-hospital cardiac arrest of non-cardiac origin. *Resuscitation*. 2007 Feb;72(2):200-6.
65. Kleinman ME, Brennan EE, Goldberger ZD, et al. Part 5: Adult Basic Life Support and Cardiopulmonary Resuscitation Quality: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015 Nov 3;132:414-35.
66. Callaway CW, Soar J, Aibiki M, et al. Part 4: Advanced Life Support. *Circulation*. 2015 Oct 20;132:84–145.
67. Mentzelopoulos SD, Zakyntinos SG, Siempos I. Vasopressin for cardiac arrest: meta-analysis of randomized controlled trials. *Resuscitation* 2012 Oct;83(1): 32-39.

68. Krupičková P, Mlček M, Huptych M, et al. Microcirculatory blood flow during cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation does not correlate with global hemodynamics: an experimental study. *J Transl Med*. 2016 Jun 8;14(1):163.
69. Angelos MG, Butke RL, Panchal AR, et al. Cardiovascular response to epinephrine varies with increasing duration of cardiac arrest. *Resuscitation*. 2008 Apr;77(1):101–10.
70. Olasveengen TM, Sunde K, Brunborg C, Thowsen J, et al. Intravenous Drug Administration During Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *JAMA*. 2009 Nov 25;302(20):2222.
71. Herlitz J, Ekström L, Wennerblom B, et al. Adrenaline in out-of-hospital ventricular fibrillation. Does it make any difference? *Resuscitation*. 1995 Jun 1;29(3):195–201.
72. Tzivoni D, Banai S, Schuger C, et al., Treatment of torsade de pointes with magnesium sulfate. *Circulation*. 1988 Feb;77(2): 392–397.
73. van Walraven C, Stiell IG, Wells GA, et al. Do advanced cardiac life support drugs increase resuscitation rates from in-hospital cardiac arrest? The OTAC Study Group. *Ann Emerg Med*. 1998 Nov;32(5):544–53.
74. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation*. 2015 Oct;95:100–47.
75. Fischer M, Hossmann KA. No-reflow after cardiac arrest. *Intensive Care Med*. 1995 Feb;21(2):132–41.
76. Lavonas EJ, Drennan IR, Gabrielli A, et al. Part 10: Special Circumstances of Resuscitation. *Circulation*. 2015 Nov 3;132: 501–18.
77. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome: Epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; 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; the Council on Stroke. *Resuscitation*. 2008 Dec;79(3):350-79.
78. Chalkias A, Xanthos T. Post-cardiac arrest brain injury: pathophysiology and treatment. *J Neurol Sci*. 2012 Apr 15;315(1-2):1-8.
79. Bottiger BW, Motsch J, Bohrer H, et al. Activation of blood coagulation after cardiac arrest is not balanced adequately by activation of endogenous fibrinolysis. *Circulation*. 1995 Nov 1;92(9):2572-8.
80. 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 Apr;73(1):29-39.
81. Snyder BD, Hauser WA, Loewenson RB, et al. Neurologic prognosis after cardiopulmonary arrest: III. Seizure activity. *Neurology*. 1980 Dec;30(12):1292–7.
82. Losert H, Sterz F, Roine RO, et al. Strict normoglycaemic blood glucose levels in the therapeutic management of patients within 12h after cardiac arrest might not be necessary. *Resuscitation*. 2008 Feb;76(2):214–20.
83. Gunn AJ, Thoresen M. Hypothermic neuroprotection. *NeuroRX*. 2006 Apr;3(2):154–69.
84. McCullough JN, Zhang N, Reich DL, et al. Cerebral metabolic suppression during hypothermic circulatory arrest in humans. *Ann Thorac Surg*. 1999 Jun;67(6):1895–9.

85. Ditchey RV, Rubio-Perez A, Slinker BK. Beta-adrenergic blockade reduces myocardial injury during experimental cardiopulmonary resuscitation. *J Am Coll Cardiol*. 1994 Sep;24(3):804–12.
86. Killingsworth CR, Wei C-C, Dell'Italia LJ, et al. Short-Acting β -Adrenergic Antagonist Esmolol Given at Reperfusion Improves Survival After Prolonged Ventricular Fibrillation. *Circulation*. 2004 May 25;109(20):2469–74.
87. Bassiakou E, Xanthos T, Koudouna E, et al. Atenolol in combination with epinephrine improves the initial outcome of cardiopulmonary resuscitation in a swine model of ventricular fibrillation. *Am J Emerg Med*. 2008 Jun;26(5):578–84.
88. Huang L, Weil MH, Sun S, et al. Carvedilol Mitigates Adverse Effects of Epinephrine During Cardiopulmonary Resuscitation. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2005 Apr 29;10(2):113–20.
89. Sherman L, Niemann J, Youngquist ST, et al. Beta-blockade causes a reduction in the frequency spectrum of VF but improves resuscitation outcome: A potential limitation of quantitative waveform measures. *Resuscitation*. 2012 Apr;83(4):511–6.
90. Yannopoulos D, Bartos JA, George SA, et al. Sodium nitroprusside enhanced cardiopulmonary resuscitation improves short term survival in a porcine model of ischemic refractory ventricular fibrillation. *Resuscitation*. 2017 Jan;110:6–11. 78.
91. Schultz J, Segal N, Kolbeck J, et al. Sodium nitroprusside enhanced cardiopulmonary resuscitation (SNPeCPR) improves vital organ perfusion pressures and carotid blood flow in a porcine model of cardiac arrest. *Resuscitation*. 2012 Mar 1;83(3):374–7.
92. Schultz J, Segal N, Kolbeck J, et al. Sodium nitroprusside enhanced cardiopulmonary resuscitation prevents post-resuscitation left ventricular dysfunction and improves 24-hour survival and neurological function in a porcine model of prolonged untreated ventricular fibrillation. *Resuscitation*. 2011 Dec 1;82:S35–40.
93. Schultz JC, Segal N, Caldwell E, et al. Sodium nitroprusside-enhanced cardiopulmonary resuscitation improves resuscitation rates after prolonged untreated cardiac arrest in two porcine models*. *Crit Care Med*. 2011 Dec;39(12):2705–10.
94. Yannopoulos D, Segal N, Matsuura T, et al. Ischemic post-conditioning and vasodilator therapy during standard cardiopulmonary resuscitation to reduce cardiac and brain injury after prolonged untreated ventricular fibrillation. *Resuscitation*. 2013 Aug;84(8):1143–9.
95. Yannopoulos D, Segal N, McKnite S, et al. Controlled pauses at the initiation of sodium nitroprusside-enhanced cardiopulmonary resuscitation facilitate neurological and cardiac recovery after 15 mins of untreated ventricular fibrillation. *Crit Care Med*. 2012 May;40(5):1562–9.
96. Wu Q, Shen T, Ma H, et al. Sufentanil postconditioning protects the myocardium from ischemia-reperfusion via PI3K/Akt-GSK-3 β pathway. *J Surg Res*. 2012 Dec;178(2):563–70.
97. Gill RS, Manouchehri N, Liu J-Q, et al. Cyclosporine treatment improves cardiac function and systemic hemodynamics during resuscitation in a newborn piglet model of asphyxia. *Crit Care Med*. 2012 Apr;40(4):1237–44.
98. Gill RS, Lee TF, Manouchehri N, et al. Postresuscitation Cyclosporine Treatment Attenuates Myocardial and Cardiac Mitochondrial Injury in Newborn Piglets with Asphyxia-Reoxygenation*. *Crit Care Med*. 2013 Apr;41(4):1069–74.

99. Gill RS, Lee TF, Sergi C, et al. Early versus delayed cyclosporine treatment in cardiac recovery and intestinal injury during resuscitation of asphyxiated newborn piglets. *Intensive Care Med.* 2012 Jul 10;38(7):1215–23.
100. Hanouz JL, Vivien B, Gueugniaud PY, et al. Comparison of the effects of sevoflurane, isoflurane and halothane on rat myocardium. *Br J Anaesth.* 1998 May;80(5):621–7.
101. Fries M, Nolte KW, Coburn M, et al. Xenon reduces neurohistopathological damage and improves the early neurological deficit after cardiac arrest in pigs. *Crit Care Med.* 2008 Aug;36(8):2420–6.
102. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature.* 1988 Mar 31;332(6163):411–5.
103. DeBehnke DJ, Spreng D, Wickman LL, et al. The Effects of Endothelin-1 on Coronary Perfusion Pressure during Cardiopulmonary Resuscitation in a Canine Model. *Acad Emerg Med.* 1996 Feb ;3(2):137–41.
104. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *Journal of Clinical Investigation.* 2012 Sep: 122(9), 3035–3043.
105. De Felice M, Di Lauro R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Endocr Rev.* 2004 Oct;25(5):722-46.
106. Soumalis G, Tsatsoulis A. 2007. Ontogenesis and Anatomy of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid axis. In Krassas GE, Rivkees SA, Kiess W. *Diseases of the Thyroid in Childhood and Adolescence.* Karger. pp 1-24.
107. St Germain DL, Galton VA, Hernandez A. Minireview: Defining the roles of the iodothyronine deiodinases: current concepts and challenges. *Endocrinology.* 2009 Mar;150(3):1097-107.
108. Yen PM, Ando S, Feng X, et al. Thyroid hormone action at the cellular, genomic and target gene levels. *Mol Cell Endocrinol.* 2006 Feb 26;246(1-2):121-7.
109. Lazar Ma. Thyroid Hormone Receptors: Multiple Forms, Multiple Possibilities*. *Endocr Rev.* 1993 Apr;14(2):184–93.
110. Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid Hormone Action in the Heart. *Endocr Rev.* 2005 Aug 1;26(5):704–28.
111. Vargas F, Moreno JM, Rodríguez-Gómez I, et al. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders. *Eur J Endocrinol.* 2006 Feb;154(2):197–212.
112. Davis PJ, Davis FB. Nongenomic Actions of Thyroid Hormone on the Heart. *Thyroid.* 2002 Jun ;12(6):459–66.
113. Tacon CL, McCaffrey J, Delaney A. Dobutamine for patients with severe heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med.* 2012 Mar 8;38(3):359–67.
114. Pantos C, Mourouzis I, Cokkinos DV. New insights into the role of thyroid hormone in cardiac remodeling: time to reconsider? *Heart Fail Rev.* 2011 Jan 29;16(1):79–96.
115. Pantos C, Mourouzis I, Cokkinos DV. Rebuilding the post-infarcted myocardium by activating 'physiologic' hypertrophic signaling pathways: the thyroid hormone paradigm. *Heart Fail Rev.* 2010 Mar 5;15(2):143–54.

116. Kalofoutis C, Mourouzis I, Galanopoulos G, et al. Thyroid hormone can favorably remodel the diabetic myocardium after acute myocardial infarction. *Mol Cell Biochem.* 2010 Dec 22;345(1-2):161-9.
117. Marvisi M, Zambrelli P, Brianti M, et al. Pulmonary hypertension is frequent in hyperthyroidism and normalizes after therapy. *Eur J Intern Med.* 2006 Jul;17(4):267-71.
118. Crowley WF, Ridgway EC, Bough EW, et al. Noninvasive Evaluation of Cardiac Function in Hypothyroidism. *N Engl J Med.* 1977 Jan 6;296(1):1-6.
119. DeGroot LJ. The Non-Thyroidal Illness Syndrome. *Crit Car Clin.* 2007 Jan;22(1): 57-86.
120. Pappa TA, Vagenakis AG, Alevizaki M. The nonthyroidal illness syndrome in the non-critically ill patient. *Eur J Clin Invest.* 2011 Feb;41(2):212-20.
121. Ittumur K, Olmez G, Arıturk Z, et al. Clinical investigation: thyroid function test abnormalities in cardiac arrest associated with acute coronary syndrome. *Crit Care.* 2005 Aug ;9(4):416-425.
122. Whitesall SE, Mayor GH, Nachreiner RF, et al Acute administration of T3 or rT3 failed to improve outcome following resuscitation from cardiac arrest in dogs. *Resuscitation.* 1996 Nov ;33(1):53-62.
123. Knezl V, Soukup T, Okruhlicová L, et al. Thyroid hormones modulate occurrence and termination of ventricular fibrillation by both long-term and acute actions. *Physiol Res.* 2008;57(2):91-6.