Uniwersytet Jagielloński

Collegium Medicum

Wydział Lekarski

Aleksander Trąbka-Zawicki

Zastosowanie łagodnej hypotermii terapeutycznej w leczeniu interwencyjnym pacjentów po nagłym zatrzymaniu krążenia w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego

Praca doktorska

Promotor: prof. dr hab. med. Krzysztof Żmudka

Pracę wykonano w Klinice Kardiologii Interwencyjnej

Kierownik jednostki: prof. dr hab. med. Krzysztof Żmudka

Kraków 2017

Serdecznie dziękuję mojej Żonie, a także Rodzicom i całej Rodzinie
za nieustanne wsparcie, mobilizację i wyrozumiałość.

Serdecznie dziękuję mojemu Promotorowi Szanownemu Panu Profesorowi Krzysztofowi Żmudce za ogromne zaangażowanie, życzliwość i pomoc w realizacji pracy oraz za możliwość rozwoju naukowego.

Wyrazy wdzięczności składam również dr n. med. Markowi Tomali

za pomoc w realizacji pracy.

Spis treści

Wprowadzenie..... 5

Część I. Wpływ łagodnej hypotermii terapeutycznej (MTH) na wynik neurologiczny i przeżycie u pacjentów poddanych zabiegom angioplastyki wieńcowej (PCI) z ostrym zespołem wieńcowym ACS powikłanym przez pozaszpitalne nagłe zatrzymanie krążenia (OHCA)..... 10

Cześć II. Wspomagające leczenie przeciwpłytkowe (DAPT) w warunkach łagodnej hypotermii terapeutycznej (MTH)..... 124

Podsumowanie badania..... 164

Wprowadzenie

Nagłe zatrzymanie krążenia (NZK) to stan ustania mechanicznej czynności serca (stan śmierci klinicznej), który prowadzi nieuchronnie do zgonu (śmierci biologicznej), jeżeli nie zostanie przerwany poprzez skuteczne zabiegi resuscytacyjne. W ponad 80% NZK jest spowodowane chorobą serca, a jego najczęstszą bezpośrednią przyczyną u osób dorosłych jest migotanie komór (VF), spowodowane ostrym zawałem serca. Innymi (mniej częstymi) przyczynami NZK są kardiomiopatie, wady zastawkowe, niewydolność lewo- i prawokomorowa serca oraz wydłużenie odcinka QT [1].

Częstość występowania nagłego zatrzymania krążenia w Europie i w Stanach Zjednoczonych waha się pomiędzy 37-80/100000 mieszkańców na rok. W Stanach Zjednoczonych pozaszpitalne zatrzymanie krążenia (ang. Out-of-hospital cardiac arrest – OHCA) występuje u 375 tys. mieszkańców rocznie, a w Europie u około 275 tys. rocznie [2-4]. W Polsce z przyczyn kardiologicznych w 2013 r. zmarło ponad 177 tys. osób, co stanowiło 45,8% wszystkich zgonów [5]. Niestety, nadal brakuje danych dotyczących częstości pozaszpitalnego NZK dla naszego kraju. Według danych Polskiej Rady Resuscytacji, na terenie działania Krakowskiego Pogotowia Ratunkowego w 2009

roku podjęto 519, a w 2010 roku – 529 prób resuscytacji krążeniowo-oddechowej przez Zespoły Ratownictwa Medycznego u chorych z pozaszpitalnym NZK z ok. 40% uzyskaniem powrotu spontanicznego krążenia [6]. W latach 2000-2011r. do Centrum Interwencyjnego Leczenia Chorób Serca i Naczyń KSS im. Jana Pawła II było rocznie przyjmowanych średnio ok. 37 pacjentów po NZK celem wykonania pilnej diagnostyki inwazyjnej tętnic wieńcowych. Z analizy własnych danych NZK i postępowania po uzyskaniu spontanicznego krążenia (ROSC), pozyskanych z Krakowskiego Pogotowia Ratunkowego w okresie od września 2013 roku do maja 2016 roku, częstość NZK w ciągu roku wynosiła średnio 97±12 pacjentów z przeżyciem szacowanym na ok. 33%. Z tego 25% nieprzytomnych chorych, u których udało się przywrócić spontaniczne krążenie, transportowano do pracowni hemodynamicznych z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego celem wykonania diagnostyki inwazyjnej tętnic wieńcowych. Według różnych autorów przeżycie wewnątrzszpitalne i odległe pacjentów po OHCA waha się pomiędzy 6% i 23% [2, 7-13]. Szansa na przeżycie wyraźnie wzrasta, jeżeli do zatrzymania krążenia dochodzi w obecności świadków [14], a pierwotnym rytmem przy zatrzymaniu krążenia jest migotanie komór [2, 15-18]. Tylko nielicznym pacjentom po zatrzymaniu krążenia udaje się wrócić do domu bez uszkodzeń neurologicznych. O przeżyciu u pacjentów po NZK oprócz rokowania kardiologicznego decydujące znaczenie ma brak poprawy neurologicznej [18]. Jedynie 10-15% pacjentów po NZK przeżywa z dobrym wynikiem neurologicznym [12, 19-23]. Długoterminowe badania porównawcze przeprowadzane w Stanach Zjednoczonych wskazują na to, że rokowanie po NZK w okresie ostatnich 30 lat nie poprawia się pomimo istotnych postępów w Intensywnej Terapii. Dlatego w tej grupie pacjentów szczególnej uwagi wymaga poprawa rokowania neurologicznego.

Spośród prób stosowania różnych interwencji mających na celu zmniejszenie uszkodzeń poreanimacyjnych mózgu, jedynie wprowadzenie hypotermii terapeutycznej potwierdziło skuteczność tej metody w badaniach randomizowanych [24, 25].

Pod pojęciem hypotermii uznaje się obniżenie temperatury ciała poniżej granic normalnych 36.6 ± 0.38˚C [26]. Stosowana w medycynie kontrolowana hypotermia polega na utrzymaniu temperatury ciała na obniżonym poziomie, dzięki stosowaniu różnych systemów wywoływania hypotermii. Ze względu na głębokość zastosowanej hypotermii, klasycznie wyróżnia się: hypotermię łagodną 34-35.9˚C, umiarkowaną 32-33.9˚C i głęboką poniżej 32˚C [27]. Według wytycznych ERC z 2010 r. za hypotermię terapeutyczną uznano obniżenie temperatury ciała do 32-35˚C, hypotermia umiarkowana została określona na 28-32˚C, a ciężka poniżej 28˚C. W badaniu europejskim grupy roboczej HACA (ang. Hypothermia After Cardiac Arrest) i australijskim Bernard`a udokumentowano, że zastosowanie łagodnej hypotermii terapeutycznej związane jest z klinicznie istotną poprawą neurologiczną oraz 15% poprawą przeżycia po pół roku od reanimacji (56% vs 41% $p<0.005$) w porównaniu do grupy kontrolnej, u której hypotermii nie stosowano [24, 25]. Wyniki tych dwóch badań pokazały, że obecne wytyczne ERC i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (European Society of Cardiology – ESC) zalecają stosowanie hypotermii terapeutycznej przez 24h, przy utrzymaniu stałej temperatury ciała 32-34°C u wszystkich pacjentów w stanie śpiączki po pozaszpitalnym zatrzymaniu krążenia zarówno w mechanizmach defibrylacyjnych jak i niedefibrylacyjnych zaburzeń rytmu.

Od 1999 r. dzięki uruchomieniu programu leczenia ostrych zespołów wieńcowych przezskórną angioplastykę tętnic wieńcowych dla pacjentów z terenu miasta Krakowa uzyskano redukcję śmiertelności szpitalnej w zawale serca do ok. 5% [28]. Z uwagi na narastający problem postępowania z chorymi po nagłym

zatrzymaniu krążenia od 2012 r. wdrożono w naszym ośrodku program hypotermii terapeutycznej równolegle z programem „stent for life" obowiązujący od roku 2008 do roku 2016 w 23 krajach, głównie w Europie. Realizacja tego programu poprawiła dostęp i przyjmowanie chorych ratując życie, jako wskazanie do pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej, zmniejszając tym samym śmiertelność i zachorowalność u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego. Zastosowanie MTH, wykonanie skutecznej angioplastyki tętnic wieńcowych z wykorzystaniem nowej generacji stentów i nowych technologii w kardiologii inwazyjnej oraz zastosowanie leczenia wspomagającego zwiększają szansę przeżycia chorych z OZW powikłanym NZK.

Zgodnie z wytycznymi ERC (European Resuscitation Council) koncepcja „łańcucha przeżycia" pokazuje i podsumowuje jakie czynności ratujące życie podczas reanimacji powinny być wykonane, aby zoptymalizować przeżycie pacjenta. Poszczególne ogniwa łańcucha przeżycia to:

1. Wczesne rozpoznanie i wezwanie fachowej pomocy
2. Wczesne rozpoczęcie resuscytacji krążeniowo-oddechowej
3. Wczesna defibrylacja
4. Opieka poresuscytacyjna - dalsze zaawansowane czynności prowadzone w ramach opieki szpitalnej [29].

Skuteczność tych interwencji zależy od wytrzymałości najsłabszego ogniwa łańcucha (Ryc. 1), którym najczęściej jest zaniechanie podjęcia jakichkolwiek czynności przez świadków zdarzenia. Coraz większego znaczenia dla przeżycia pacjenta po przywróceniu spontanicznego krążenia, nabiera obecnie opieka poresuscytacyjna

[30]. Dodanie kolejnego ogniwa do łańcucha przeżycia pod postacią hypotermii terapeutycznej u pacjentów po NZK poddanych przezskórnej angioplastyce tętnic wieńcowych jest terapią wspomagającą, wykorzystywaną w leczeniu tych chorych w warunkach Oddziału Klinicznego Kardiologii Interwencyjnej z Pododdziałem Intenyswengo Nadzoru Kardiologicznego Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II. Obie terapie są rutynowo stosowane w postępowaniu z pacjentami po pozaszpitalnym zatrzymaniu krążenia o etiologii kardiogennej przyczyniając się do poprawy rokowania neurologicznego.

Rycina 1. Łańcuch przeżycia wg Koster, Baubin [31] zmodyfikowany przez Trąbka-Zawicki

Część I

Wpływ łagodnej hypotermii terapeutycznej (MTH) na wynik neurologiczny i przeżycie u pacjentów poddanych zabiegom angioplastyki wieńcowej (PCI) z ostrym zespołem wieńcowym ACS powikłanym przez pozaszpitalne nagłe zatrzymanie krążenia (OHCA).

Wykaz skrótów

ACS - ang. Acute Coronary Syndrome

AHA - ang. American Heart Association

ALS - ang. Advanced Life Support

ASY - Asystolia

BARC - ang. Bleeding Academic Research Consortium

BLS - ang. Basic Life Support

BMI - ang. Body Mass Index

BMS - ang. Bare Metal Stents

BUN - ang. Blood Urea Nitrogen

CK - ang. Creatine Kinase

CK-MB - ang. Creatine Kinase-MB

CPC - ang. Cerebral Performance Cathegory

CRP - ang. C-Reactive Protein

CS - ang. Cardiogenic Shock

CSN - ang. Central Nervous System

Cx - ang. Circumflex

DAPT - ang. Dual Antiplatelet Therapy

DBP - ang. Diastolic Blood Pressure

DES - ang. Drug-Eluting Stents

Dg - ang. diagonal branch

EAPCI - ang. European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions

EF - ang. Ejection Fraction

EKG - Elektrokardiogram

ERC - ang. European Resuscitation Council

ESC - ang. European Society of Cardiology

GCS - ang. Glasgow Coma Scale

GFR - ang. Glomerular Filtration Rate

GUSTO - ang. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries

HACA - ang. Hypothermia after Cardiac Arrest

Hb - ang. Hemoglobin

Hct - ang. Hematocrit

Hosp. - ang. Hospitalization

HR - ang. Heart Rate

hsTnT - ang. high sensitivity Troponin T

IM - ang. Intermediate Artery

IABP - ang. Intra Aortic Baloon Counterpulsation

ILCOR - ang. International Liaison Commitee on Resuscitation

ILS - ang. Immediate Life Support

IRA - ang. Infarct Related Artery

ISAR- SHOCK - ang. Impella LP2.5 vs IABP in Cardiogenic SHOCK

KKCz - Koncentrat Krwinek Czerwonych

KWN - Wskaźnik Korzystnego Wyniku Neurologicznego

Lac - ang. Lactate

LAC_{hosp} - ang. Lactate during Hospitalization

LAD - ang. Left Anterior Descending

LBBB - ang. Left Bundle Branch Block

LM - ang. Left Main

LVEF - ang. Left Ventricular Ejection Fraction

MACCE - ang. Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Event

MAP - ang. Mean Arterial Pressure

MDRD - ang. Modification of Diet in Renal Disease

Mg - ang. Marginal branch

MTH - ang. Mild Therapeutic Hypothermia

MVD - ang. Multivessel Disease

Neut - ang. Neutrophils

NSTE-ACS - ang. Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation

NSTEMI - ang. Non-ST Elevation Myocardial Infarction

NWN - Wskaźnik Niekorzystnego Wyniku Neurologicznego

NZK – Nagłe Zatrzymanie Krążenia

OINK - Oddział Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego

OHCA - ang. Out-of-Hospital Cardiac Arrest

OUN - Ośrodkowy Układ Nerwowy

OZW - Ostry Zespół Wieńcowy

$P2Y_{12}$- chemoreceptor przyłączający ADP należący do rodziny receptorów purynowych P2Y, ulegający blokadzie przez tienopirydyny

PCI - ang. Percutaneous Coronary Interventions

PEA - ang. Pulseless Electrical Activity

pPCI - ang. primary Percutaneous Coronary Interventions

PCT - ang. Procalcitonin

pH - ujemny logarytm dziesiętny ze stężenia jonów wodorowych

PLT - ang. Platelets

PTK - Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

RBBB - ang. Right Bundle Branch Block

RBCs - ang. Red Blood Cells

RCA - ang. Right Coronary Artery

RF - ang. Renal Failure

RKO - Resuscytacja Krążeniowo Oddechowa

ROSC - ang. Recurrence Of Spontaneous Circulation

sukces PCI - ang. Success Percutaneous Coronary Interventions

SBP - ang. Systolic Blood Pressure

ST - ang. Stent Thrombosis

STEMI - ang. ST Elevation Myocardial Infarction

Temp - Temperatura Ciała

TIMI - ang. Thrombolysis In Myocardial Infarction

TTM - ang. Target Temperature Management

TT PCI - ang. Time To Percutaneous Coronary Intervention

TT ROSC - ang. Time To Return Of Spontaneous Circulation

ud/min - ilość uderzeń serca na minutę

VF/VT - ang. Ventricular Tachycardia/Ventricular Fbrillation

WBC - ang. White Blood Cells

1-VD - ang. 1-Vessel Disease

Spis treści

1. Wstęp..... 17

2. Cel..... 19

3. Materiał..... 20

4. Metody 22

5. Metody statystyczne..... 38

6. Wyniki..... 39

7. Dyskusja..... 72

8. Wniosek..... 97

9. Streszczenie..... 98

10. Abstract..... 101

11. Piśmiennictwo..... 104

1. Wstęp

Przezskórna angioplastyka wieńcowa została wprowadzona do zastosowania klinicznego w 1977 roku przez Andreasa Grünzinga [32]. Obecnie znajduje zastosowanie w terapii stabilnej i niestabilnej dusznicy bolesnej, jak również w przypadku ostrego zawału serca (OZW) [33]. Największe korzyści z leczenia interwencyjnego uzyskuje się w ciągu pierwszych 2-3 godzin od początku wystąpienia objawów [34, 35]. NZK w przebiegu ACS (ang. Acute Coronary Syndromes), dodatkowo pogarsza rokowanie, a pierwotna przezskórna angioplastyka wieńcowa (ang. primary percutaneous coronary interventions-pPCI) z implantacją stentu jest skutecznym rekomendowanym przez wytyczne kardiologiczne sposobem leczenia w tej grupie pacjentów [29, 36]. W 2014 r. Europejskie Stowarzyszenie Przezskórnych Interwencji Sercowo-Naczyniowych (ang. European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions - EAPCI)/Stent for Life) wydało oświadczenie na temat inwazyjnych strategii leczenia wieńcowego u chorych po nagłym zatrzymaniu krążenia [37]. Pacjenci nieprzytomni po NZK z kryteriami EKG dla STEMI po resuscytacji powinni być bezpośrednio transportowani do pracowni hemodynamiki celem wykonania diagnostyki inwazyjnej tętnic wieńcowych. W przypadku pacjentów bez kryteriów STEMI w zapisie elektrokardiograficznym, gdy prawdopodobieństwo choroby niewieńcowej jest duże, zalecana jest szybka ścieżka diagnostyczna NZK w warunkach szpitalnych oddziałów ratunkowych lub OINK-u, aby poprzez przeprowadzenie odpowiednich procedur wykluczyć przyczyny niewieńcowe, takie jak niewydolność oddechowa, wstrząs niekardiogenny, zdarzenia mózgowo-naczyniowe, zatorowość płucną oraz zatrucia. W przypadku braku oczywistej przyczyny niewieńcowej należy, jak najszybciej wykonać koronarografię w ciągu dwóch godzin zgodnie z wytycznymi dla NSTE-ACS wysokiego ryzyka [37].

Ze względu na sprzeczne i ograniczone dane dotyczące wyników bezpośrednich i odległych stosowania hypotermii terapeutycznej u pacjentów z NZK o etiologii ostrego zespołu wieńcowego leczonych angioplastyką tętnic wieńcowych, zamierzam określić niezależne czynniki wpływające na stan neurologiczny z oceną bezpieczeństwa i skuteczności terapii obniżającej temperaturę ciała (MTH) u chorych po OHCA poddanych zabiegowi stentowania tętnic wieńcowych.

2. Cel

Znalezienie odpowiedzi, czy MTH jest niezależnym czynnikiem wpływającym na korzystny końcowy wynik neurologiczny i przeżycie u pacjentów z ACS powikłanym przez OHCA poddanych zabiegowi angioplastyki wieńcowej.

3. Materiał

Do badania zostali włączeni chorzy przyjęci i leczeni w Klinice Kardiologii Interwencyjnej IK, Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w szpitalu im. Jana Pawła II z rozpoznaniem OZW powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia w okresie od lipca 2011 r. do czerwca 2016 r. (**grupa MTH**; n=42; średni wiek 66 ± 11; kobiety 6 (14%); mężczyźni 36 (86%)).

Drugą grupę, (**grupa kontrolna**; n=53; średni wiek 64±12; kobiety 13 (25%); mężczyźni 40 (75%)) stanowili chorzy rekrutowani prospektywnie, którzy nie spełniali kryteriów włączenia do grupy hypotermii terapeutycznej (kryteria patrz poniżej) oraz pacjenci analizowani retrospektywnie z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym NZK hospitalizowani w Kliniki Kardiologii Interwencyjnej KSS im. Jana Pawła II w Krakowie w latach 2010 - 2011r., kiedy hypotermia terapeutyczna nie była stosowana. Pacjenci z grupy kontrolnej leczeni byli metodami interwencyjnymi w warunkach normotermii.

Kryteria włączenia do badania

• Chorzy, u których doszło do pozaszpitalnego NZK w mechanizmie do defibrylacji VF/VT, jak i niedefibrylacyjnego ASY/PEA oraz po przywróceniu spontanicznego krążenia (ROSC)

• Podejrzenie OZW (ból w klatce piersiowej, wcześniejszy wywiad w kierunku choroby wieńcowej)

• Pacjent nieprzytomny (GCS<8 pkt.; nie odpowiada na pytania, nie otwiera oczu, brak celowych ruchów)

• Pacjent od 18 roku życia do 85 roku życia

• Przewidywany czas od przywrócenia krążenia do rozpoczęcia schładzania - do 4 - 6 godzin

Kryteria wykluczające

• Ciężkie uogólnione zakażenia

• Stan nieprzytomności niezwiązany z NZK

• Duży zabieg operacyjny poniżej 14 dni

• Udokumentowana koagulopatia, aktywne krwawienie

• Brak jasnych okoliczności NZK/niepełne dane dotyczące NZK

4. Metody

Decyzję o przyjmowaniu chorego po NZK do diagnostyki inwazyjnej tętnic wieńcowych podejmował lekarz dyżurny pracowni hemodynamiki, kierując się własną oceną prawdopodobieństwa, że NZK zostało wywołane przez ostry zespół wieńcowy, wykluczając choroby pozakardiologiczne.

Pacjenci, którzy spełniali kryteria włączenia do grupy hypotermii terapeutycznej (kryteria patrz powyżej) byli poddawani schładzaniu zgodnie z amerykańskimi i europejskimi wytycznymi, po decyzji lekarza dyżurnego.

4.1. Metody gromadzenia danych

Dane o chorych po NZK pozaszpitalnym przyjmowanych do Kliniki Kardiologii Interwencyjnej IK, UJ CM w KSS im. Jana Pawła II w Krakowie celem diagnostyki i leczenia interwencyjnego gromadzono prospektywnie od stycznia 2011 r. do lutego 2016 r.

Informacje dotyczące pacjentów z grupy kontrolnej uzyskano na drodze analizy archiwalnej dokumentacji medycznej oddziału. W obserwacjach poszpitalnych, w kolejnym etapie badania kontaktowano się telefonicznie z chorym lub jego rodziną.

Informacje na temat okoliczności NZK uzyskiwano zgodnie z obowiązującym w Szpitalu protokołem NZK (Ryc. 2) w bezpośredniej rozmowie przeprowadzonej z kierownikiem zespołu ratownictwa medycznego, dyspozytorem pogotowia ratunkowego, wysyłającym zespół oraz z rodziną pacjenta. Na przeprowadzenie badania została udzielona zgoda Komisji Bioetycznej UJ (nr KBET/210/B2010 z dnia 25 listopada 2010 oraz nr KBET/224/B/2013 z dnia 26 września 2013r.). Badanie to uzyskało dofinansowanie ze strony Uniwersytetu Jagiellońskiego z badań statutowych.

NR PACJENTA

□ **Imię:**……**Nazwisko:.**……..**Wiek:**……**Waga:**……**Wzrost:**…….

DANE NZK

□ **godzina NZK** ……: ……. **Data** ……/……./……

□ **miejsce NZK :**dom miejsce publiczne w trakcie transportu POZ Inne ……..

□ **mechanizm NZK** VF/VT ASY PEA brak danych

□ **ból w klatce piersiowej/ekwiwalent bólu przed** NZK tak nie brak danych

□ **czy do NZK doszło w obecności świadków** tak nie brak danych

□ **czynności resuscytacyjne podjęte przez świadków zdarzenia** tak nie brak danych

□ **wykonanie BLS** tak nie brak danych

□ **czas od NZK do BLS** …….min brak danych

□ **czas trwania BLS** ……....min brak danych

□ **czas od NZK do ALS (podjęcia RKO przez PR)** ..……min brak danych

□ **czas trwania ALS wykonywanej przez zespół PR** ..……min brak danych

□ **<u>tylko defibrylacja</u>** tak nie

□ **ilość defibrylacji** ….……... x

□ **dawka adrenaliny** ……. mg

□ **łączny czas od NZK do ROSC** **...**…….....min brak danych

□ **nawrót NZK po ROSC** tak nie …… min

□ **wstrząs (ciśnienie skurczowe<90 mmHg lub wlew amin)** tak nie

□ **pacjent przytomny / reaguje na głos / celowe ruchy / reaguje na ból / nie reaguje**

□ **zastosowano leki sedujące/opioidy/zwiotczenie** tak nie brak danych

□ **drgawki** tak nie

Rycina 2. Protokołu NZK stosowany w KSS im Jana Pawła II w Krakowie.

Z dostępnej dokumentacji pacjentów uzyskano i poddano dalszej analizie informacje, które pogrupowano w następujące kategorie:

4.2. Dane demograficzne, wywiad chorobowy i czynniki ryzyka miażdżycy

W celu charakterystyki badanych grup pacjentów zebrano podstawowe dane osobowe, jak płeć i wiek. Zanotowano występowanie nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, hipercholesterolemii, otyłości (BMI >30 kg/m2), palenia tytoniu, choroby wieńcowej. Rejestrowano, przebyty zawał serca, przebytą rewaskularyzację wieńcową, udar mózgu, miażdżycę tętnic kończyn dolnych, przewlekłe schorzenia (niewydolność serca, oddechową, nerek, nowotwory).

4.3. Okoliczności NZK

Zebrano informacje o czasie oraz miejscu wystąpienia NZK. Rejestrowano dane o obecności świadków NZK i występowaniu bólu w klatce piersiowej przed NZK.

4.4. Mechanizm NZK i przebieg czynności resuscytacyjnych

Zaklasyfikowano mechanizm NZK na podstawie pierwszego stwierdzanego rytmu serca: VF/VT - migotanie komór i częstoskurcz komorowy bez tętna, ASY - asystolia, PEA - czynność elektryczna bez tętna.

Ustalono, czy była podejmowana reanimacja przez świadków zdarzenia NZK: BLS - niezwłocznie były prowadzone czynności reanimacyjne przed przyjazdem pogotowia i/lub ALS - jeżeli świadkiem był personel pogotowia i od początku podejmowano zaawansowane czynności reanimacyjne. Wszędzie tam, kiedy było to możliwe, zapisano czas trwania reanimacji wykonywanej przez pogotowie (czas ALS) oraz łączny czas od NZK do uzyskania tętna (czas do ROSC).

4.5. Stan chorych w chwili przyjęcia do Szpitala

Stan neurologiczny chorych w chwili przyjęcia oceniano w skali Glasgow [38], którą do dalszej analizy podzielono na 4 kategorie (wynik równy 3, pomiędzy 4, a 7, pomiędzy 8, a 14 oraz równy 15). Ponadto, rejestrowano objaw odruchu źrenic na światło. Zapisywano ciśnienie tętnicze krwi w mmHg (skurczowe, rozkurczowe oraz średnie), częstość akcji serca (ud/min) oraz temperaturę ciała (°C).

4.6. Ocena zapisu EKG przy przyjęciu

Analizie poddano zapis EKG w chwili przyjęcia do szpitala oceniając rytm i przewodzenie. Notowano obecność zmian odcinka ST oraz obecność bloku odnóg pęczka Hisa. Powyższe zmiany w EKG oceniano posługując się aktualnymi zaleceniami dotyczącymi stosowania rozpoznań elektrokardiograficznych PTK [39].

4.7. Ocena badania koronarograficznego

Wszyscy chorzy po pozaszpitalnym NZK po przyjęciu do oddziału poddani zostali diagnostyce inwazyjnej naczyń wieńcowych. Koronarografię wykonywano przy pomocy aparatu Siemens, z dostępu udowego metodą Seldingera. Do obrazowania tętnic wieńcowych używano kontrastu Omnipaque lub Visipaque. Oceniono zapis cyfrowy badania. Tętnicę odpowiedzialną za zawał mięśnia serca poddano angioplastyce w trybie pilnym. Wyróżniono obecność okluzji tętnicy wieńcowej z podziałem na okluzje świeże i przewlekłe oraz obecność skrzepliny w świetle tętnicy. W przypadku braku okluzji, jako zmianę istotną (potwierdzającą obecność choroby wieńcowej u pacjenta) przyjęto zwężenie >50% średnicy, co odpowiada redukcji >75% światła naczynia. Zmianę krytyczną (upośledzającą przepływ krwi już w spoczynku) oznaczano, jeżeli zwężenie przekraczało 90% średnicy lub ponad 50% w przypadku

pnia lewej tętnicy wieńcowej, zaś zmianę nieistotną, jeżeli zwężenie nie przekraczało 50% średnicy [40].

4.8. Ocena rewaskularyzacji wieńcowej

Określano tętnicę dozawałową oraz obecność lub brak zmian w pozostałych tętnicach wieńcowych. PCI przeprowadzano w obrębie tętnicy dozawałowej (IRA) metodą bezpośredniego stentowania lub z wcześniejszym przygotowaniem zmiany miażdżycowej przez inflację cewnikiem balonowym. Wyróżniono tu następujące kategorie: LAD - gałąź przednia zstępująca; Cx - gałąź okalająca; RCA - prawa tętnica wieńcowa; LM - pień lewej tętnicy wieńcowej; Dg - gałąź przekątna, Mg - gałąź brzeżna, IM – tętnica pośrednia; Bypass - pomost żylny lub tętniczy. Skuteczność zabiegu angioplastyki definiowano w oparciu o skalę TIMI po PCI [41]. Dla potrzeb niniejszego badania zdefiniowano skuteczność zabiegu angioplastyki, jako uzyskanie przepływu TIMI 3, rezydualnego zwężenia tętnicy poddanej PCI <50%. Dodatkowo, rejestrowano rodzaj zastosowanych stentów (stent pokryty lekiem antymitotycznym [ang. drug-eluting stent DES] vs stent metalowy [ang. bare-metal stent BMS] oraz czas od NZK do wykonania PCI i czas trwania procedury PCI.

4.9. Przebieg hospitalizacji

W ramach obserwacji klinicznej i monitorowania pacjentów na Oddziale Intensywnej Terapii Kardiologicznej dokonywano stałej oceny stanu wydolności układu krążenia z echokardiograficzną oceną frakcji wyrzutowej, rejestrowano i odpowiednio leczono epizody wstrząsu kardiogennego i niestabilności hemodynamicznej, reokluzję naczynia wieńcowego, potrzebę zastosowania farmakologicznego wspomagania lewej komory i/lub kontrapulsacji wewnątrzaortalnej (IABP), występowanie umiarkowanych i ciężkich krwawień wg klasyfikacji GUSTO, zapalenia płuc i innych powikłań

gorączkowych i zapalnych (infekcja dróg moczowych, odleżyny), wstrząsu septycznego, niewydolności nerek, niewydolności wielonarządowej oraz udaru mózgu.

4.10. Pomiar temperatury ciała

Temperaturę ciała w stopniach Celsjusza (°C) rejestrowałem z błony bębenkowej ucha chorego. Ze względu na ograniczenia techniczne termometru dousznego (brak możliwości zmierzenia temperatury ciała <34°C), w okresie hypotermii temperatura ciała była mierzona za pomocą sondy termicznej umieszczonej w cewniku urologicznym Foleya w pęcherzu moczowym. Temperaturę ciała pacjentów mierzono w odpowiednich odstępach czasowych:

- przy przyjęciu do szpitala - T_0
- 12-24 godz. od PCI - T_1
- 48-72 godz. od PCI - T_2

4.11. Hypotermia terapeutyczna

W mojej pracy badawczej docelowa temperatura chłodzenia wynosiła 32-34˚C i uzyskiwana była poprzez zastosowanie wewnątrznaczyniowego systemu do kontrolowania temperatury ciała Coolgard 3000-CG-3000 firmy Alsius (Zoll Medical Corporation Chelmsford, MA). Jest to zautomatyzowany elektromechaniczny system regulujący temperaturę ciała człowieka. Składa się z jednorazowego zestawu (łaźnia i wewnątrznaczyniowy cewnik) do chłodzenia i ocieplenia chorego oraz z cewnika Foley'a z termistorem, który przesyła informację o temperaturze do Aparatu Coolgard. Po założeniu do żyły głównej dolnej z dostępu przez nakłucie żyły udowej specjalnego cewnika do chłodzenia i połączenia go z urządzeniem chłodzącym utrzymywałem odpowiednią temperaturę przez 24 godziny po przez ciągły przepływ chłodnej soli

przez cewnik wewnątrznaczyniowy [42]. W leczeniu hypotermią terapeutyczną zastosowałem cztery fazy: fazę indukcji, hypotermii, ogrzewania i normotermii.

W fazie indukcji wszyscy chorzy byli nieprzytomni, zaintubowani i wentylowani mechanicznie. Przed rozpoczęciem chłodzenia stosowano sedację, a następnie zwiotczenie pacjenta. U każdego pacjenta podawano midazolam począwszy od 5 mg/godz. i fentanyl 50 mcg/godz. W przypadku nasilonych dreszczy (niereagujących na pogłębienie sedacji) stosowano leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe (tracrium bolus 0,5 mg/kg m.c. iv. nie częściej, niż co 60-90 min). Następnie podłączano urządzenia monitorujące i obniżano temperaturę ciała do 32-34°C [42-56].

Faza podtrzymania hypotermii:

W tej fazie monitorowano stan neurologiczny chorego, wystąpienie głównego, niekorzystnego zdarzenia sercowego oraz mózgowo-naczyniowego (MACCE), kontrolowano parametry hemodynamiczne, biochemiczne i temperaturę ciała. Pacjenci byli wentylowani mechanicznie. Dopuszczalne wahania temperatury nie przekraczały od 0,2°C do 0,5°C. U pacjenta zastosowano leczenie podstawowe zależne od jego aktualnego stanu klinicznego. Obejmowało ono: sedację i zwiotczenie, kontrolę gospodarki wodno-elektrolitowej, glikemii, ocenę parametrów wydolności nerek, układu hemostazy i gazometrię krwi tętniczej. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych podejmowano decyzję o przerwaniu chłodzenia [57-59].

Faza ogrzewania i normotermii:

Rozpoczynała się po 24 godzinach od uzyskania docelowej temperatury ciała 32-34°C. W tej fazie również monitorowano stan neurologiczny chorego, wystąpienie głównego, niekorzystnego zdarzenia sercowego oraz mózgowo-naczyniowego (MACCE), kontrolowano parametry hemodynamiczne, biochemiczne i temperaturę ciała. Pacjenci byli wentylowani mechanicznie. Ogrzewanie prowadzone było przez Aparat CoolGard z szybkością 0.2-0.5°C/h. Sedację i zwiotczenie utrzymywano do osiągnięcia temperatury 36.6°C. Podtrzymywano temperaturę ciała 36.6°C przez 24-48 godzin, aby zapobiec hipertermii z odbicia. W tej fazie chory otrzymywał duże ilości płynów, w celu zapobiegania hipotonii będącej skutkiem rozszerzenia naczyń [60, 61].

4.12. Badania laboratoryjne

Próbki pełnej krwi były pobierane do badań hematologicznych i oznaczane aparatem Sysmex XS1000 Haematology Analyzer (Sysmex Corporation, Japan). Analizę podstawowych parametrów krzepnięcia oceniano za pomocą Systemu BCS XP (Siemens, Healthcare, Germany). Kolejny zestaw próbek stanowiły analizy biochemiczne, immunochemiczne mierzone aparatem Cobas 6000 (Roche Diagnostics, North America). Badanie gazometryczne krwi tętniczej i żylnej oceniano za pomocą aparatu ABL 800 (Radiometer, Denmark). Krew do badań laboratoryjnych pobierana była w odpowiednich przedziałach czasowych:

- przy przyjęciu do szpitala - T_0
- czas 12-24 godz. od PCI - T_1
- czas 48-72 godz. od PCI - T_2

Analizowano poziom następujących wskaźników:

- Hemoglobina [g/dl]; norma mężczyźni 14-18; kobiety
- Hematokryt [%]; norma mężczyźni 40.0 - 54.0; kobiety 37.0 - 47.0
- Erytrocyty [$10^6/\mu L$]; norma mężczyźni 4.2 - 6.0; kobiety 3.7 - 5.1
- Leukocyty [$10^3/\mu L$]; norma 3.8-10.0
- Neutrofile [$10^3/\mu L$]; norma: 2.0 - 7.8
- Płytki krwi [$10^3/\mu L$]; norma 140 - 440
- Kreatynina [µmol/L]; norma 62 -106
- Przesączanie kłębuszkowe - GFR [mL/min/1.73m^2]; norma >60
- Mocznik [mmol/L]; norma <11.9
- Białko C-reaktywnego - CRP [mg/L]; norma <5
- Prokalcytonina - PCT [ng/ml]; norma <0.05
- Mleczany [mmol/L]; norma 0.5 - 1.6
- Markery uszkodzenia mięśnia serca:
    - Troponina T (hsTnT) [ng/mL]; norma <0.014
    - Kinaza kreatynowa (CK) [U/L]; norma 0 - 190
    - Forma ”sercowa” kinazy kreatynowej - CK-MB) [U/L]; norma 0 - 24

4.13. Ciśnienie tętnicze krwi

Ciśnienie tętnicze krwi skurczowe, rozkurczowe oraz średnie oznaczałem w jednostkach mmHg za pomocą manualnych ciśnieniomierzy elektronicznych w odpowiednich przedziałach czasowych:

- przy przyjęciu do szpitala - T_0
- 12-24 godz. od PCI - T_1
- 48-72 godz. od PCI - T_2

4.14. Częstość akcji serca

Częstość akcji serca oceniałem w jednostkach ud/min, występowanie zaburzeń rytmu i przewodzenia oraz zmian odcinka depolaryzacji za pomocą aparatu elektrokardiograficznego w odpowiednich przedziałach czasowych:

- przy przyjęciu do szpitala - T_0
- 12-24 godz. od PCI - T_1
- 48-72 godz. od PCI - T_2

4.15. Ocena globalnej czynności mięśnia lewej komory

Frakcję wyrzutową lewej komory (EF) w (%) ocenianą za pomocą przezklatkowego badania echokardiograficznego (Philips Ultrasound, CX50 PRO) rejestrowałem w czasie pobytu chorego na Oddziale Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego (OINK).

4.16. Powikłania krwotoczne

Powikłania krwotoczne były określone wg klasyfikacji GUSTO (ang. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries) u pacjentów po nagłym zatrzymaniu krążenia:

Klasyfikacja GUSTO:

Ciężkie lub zagrażające krwawienie - krwotok wewnątrzczaszkowy albo krwawienie wywołujące niestabilność krążeniową zagrażającą życiu i wymagające interwencji.

Umiarkowane krwawienie - obniżenie stężenia hemoglobiny [g/dL] w stosunku do wyjściowych wartości hemoglobiny [g/dL], wymagające przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (KKCz), które nie prowadzi jednak do niestabilności krążeniowej.

Łagodne krwawienie - każde krwawienie, które nie spełnia kryteriów krwawienia ciężkiego ani umiarkowanego [62].

4.17. Niewydolność nerek

Niewydolność nerek (RF – renal failure) była rozpoznawana po stwierdzeniu zmniejszenia wartości klirensu kreatyniny z zastosowaniem wzoru MDRD <60 ml/min.

4.18. Zapalenie płuc

Zapalenie płuc było rozpoznawane u pacjentów, u których kliniczne objawy zapalenia płuc potwierdzano w zdjęciu rtg klatki piersiowej i równocześnie rejestrowano wzrost wskaźników zapalnych.

4.19. Zakrzepica w stencie

Ostrą lub podostrą zakrzepicę w stencie rozpoznawano zgodnie z definicją przyjętą przez Academic Research Consortium [63, 64].

4.20. Zator tętnicy płucnej

Zator płucny potwierdzano w badaniu tomografii komputerowej klatki piersiowej w algorytmie zatorowości płucnej.

4.21. Wstrząs kardiogenny w trakcie hospitalizacji

Wstrząs kardiogenny rozpoznawano w chwili wystąpienia klinicznych objawów hipoperfuzji narządowej (oliguria, oziębienie kończyn, pogorszenie kontaktu logicznego) oraz hipotonii (systemowe ciśnienie skurczowe <90 mm Hg lub konieczność stosowania leków inotropowych albo kontrapulsacji wewnątrzaortalnej w celu utrzymania systemowego ciśnienia skurczowego >90 mm Hg) po wykluczeniu lub skorygowaniu innych przyczyn niskiego ciśnienia tętniczego, takich jak hipowolemia czy zaburzenia rytmu.

4.22. Wstrząs septyczny w trakcie hospitalizacji

Wstrząs septyczny stwierdzano w momencie ciężkiej postaci sepsy z ostrą niewydolnością krążenia charakteryzującą się uporczywą hipotensją (ciśnienie tętnicze skurczowe <90 mm Hg, średnie <65 mm Hg lub spadek ciśnienia skurczowego o >40 mm Hg) pomimo właściwej resuscytacji płynowej (wymagającej zatem stosowania leków obkurczających naczynia krwionośne).

4.23. Główne niekorzystne zdarzenia sercowe i mózgowo-naczyniowe (ang. Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Event - MACCE)

Na potrzeby niniejszej analizy, końcowy punkt kliniczny składał się z MACCE zdefiniowany jako dowolne zdarzenie z następujących powikłań od momentu NZK do wypisu chorego ze szpitala: zgon, kolejny zawał mięśnia serca lub udar mózgu.

4.24. Zgon w trakcie hospitalizacji

Rejestrowano występowanie i analizowano przyczyny zgonów w trakcie hospitalizacji z przyczyn kardiologicznych (wstrząs kardiogenny, niewydolność serca, nagły zgon sercowy), przyczyn neurologicznych (udar mózgu, ciężkie uszkodzenie mózgu, encefalopatia niedokrwienno-ischemiczna, powikłane najczęściej ciężkim zakażeniem) oraz z powodu niewydolności wielonarządowej.

4.25. Zawał mięśnia serca w trakcie hospitalizacji

Stwierdzenie wzrostu lub spadku poziomu markerów sercowych, z przynajmniej jedną wartością przekraczającą 99 percentyl górnej granicy wartości referencyjnych z towarzyszącymi objawami niedokrwienia, nowymi lub przypuszczalnie nowymi zmianami odcinka ST-T lub nowo powstały LBBB, pojawienie się patologicznych załamków Q w EKG, potwierdzone w badaniach obrazowych nowych zmian żywotności miokardium lub nowych odcinkowych zaburzeń kurczliwości.

4.26. Udar mózgu w trakcie hospitalizacji

Udar niedokrwienny lub krwotoczny mózgu był rozpoznany u pacjentów w trakcie hospitalizacji po potwierdzeniu objawów klinicznych udaru mózgu z wynikiem badania tomografii komputerowej głowy [65].

4.27. Ocena stanu neurologicznego przy przyjęciu i na OINK-u

Stan neurologiczny pacjentów był oceniany wg skali Glasgow (GCS). Na podstawie w/w skali, zaburzenia przytomności dzieli się na:

- GCS 13 - 15 - łagodne
- GCS 9 - 12 - umiarkowane
- GCS 6 - 8 - brak przytomności
- GCS 5 - odkorowanie
- GCS 4 - odmóżdżenie
- GCS 3 - śmierć mózgowa [38], Tabela 1.

W chwili wypisu chorego ze szpitala do oceny stanu neurologicznego zastosowano skalę CPC (Cerebral Performance Cathegory) powszechnie używaną w piśmiennictwie i zalecaną w wytycznych Utstein [66]. Skala CPC posłużyła do oceny składowej głównego punktu końcowego badania, tzw. wskaźnika Korzystnego Wyniku Neurologicznego (KWN), który zdefiniowano, jako przeżycie do wypisu ze szpitala w dobrym stanie neurologicznym (w skali CPC 1 lub 2 punkty), w odróżnieniu od wskaźnika niekorzystnego wyniku neurologicznego (NWN), który zdefiniowano jako przeżycie w złym stanie neurologicznym (w skali CPC 3 lub 4 punkty) i zgon wewnątrzszpitalny (w skali CPC 5 punkty).

Tabela 1. Skala Glasgow

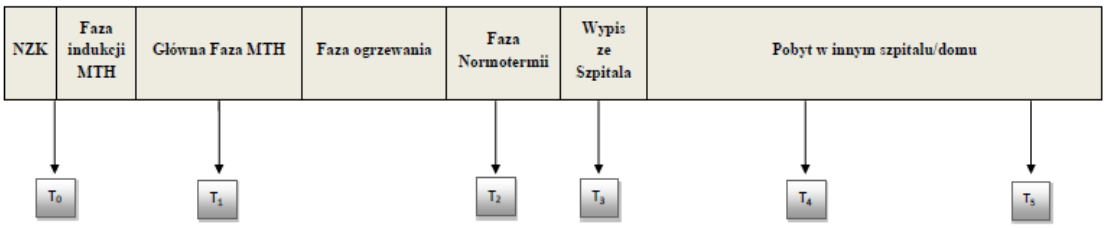
Oczy	Odpowiedź słowna	Odpowiedź ruchowa
Spontaniczne otwieranie 4 pkt	Zorientowany 5 pkt	Spełnia polecenia 6 pkt
Otwiera na polecenie 3 pkt	Splątany 4 pkt	Lokalizuje ból 5 pkt
Otwiera na ból 2 pkt	Nieprawidłowe słowa 3 pkt	Ucieczka od bólu 4 pkt
Nie otwiera 1 pkt	Niezrozumiałe dźwięki 2 pkt	Reakcja zgięciowa 3 pkt
	Brak odpowiedzi 1 pkt	Reakcja wyprostna 2 pkt
		Brak reakcji 1 pkt
Minimalna ilość punktów=3 pkt; maksymalna 15 pkt. Stan głębokej nieprzytomności ≤8 pkt		

4.28. Obserwacja poszpitalna

Oberwacja poszpitalna została przeprowadzona poprzez kontakt telefoniczny z pacjentem lub jego rodziną celem oceny aktualnego stanu neurologicznego w skali CPC, z uwzględnieniem stanu przytomności i podstawowych czynności życiowych. Odnotowywano wystąpienie takich zdarzeń, jak zgon z jakiejkolwiek przyczyny po 30 i 180 dniach od wypisu ze szpitala.

Protokoły graficzne badania

Protokół badania pacjentów po NZK z MTH



T_0: Dane z ankiety dotyczące okoliczności NZK, ocena neurologiczna, wykonanie koronarografii i angioplastyki tętnic wieńcowych, pomiary hemodynamiczne, ocena badań laboratoryjnych, testów płytkowych – okres przy przyjęciu do szpitala, przed włączeniem inhibitora $P2Y_{12}$;

T_1: Pomiary hemodynamiczne, ocena badań laboratoryjnych, testów płytkowych - okres w trakcie stosowania hipotermii, 12-24 godziny od PCI;

T_2: Pomiary hemodynamiczne, ocena badań laboratoryjnych, testów płytkowych - okres w normotermii; 48-72 godziny od PCI

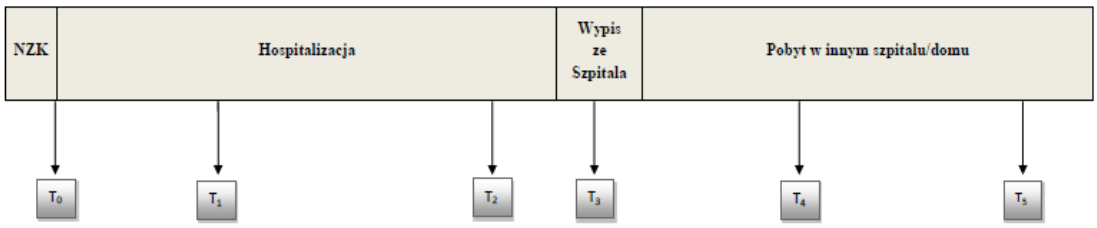
T_3: Ocena neurologiczna pacjentów przy wypisie ze szpitala.

T_4: Ocena neurologiczna pacjentów w obserwacji po 30 dniach od NZK. Kontakt telefoniczny z pacjentem lub jego rodziną

T_5: Ocena neurologiczna pacjentów w obserwacji po 180 dniach od NZK. Kontakt telefoniczny z pacjentem lub jego rodziną

Rycina 3. Protokół badania pacjentów po NZK z MTH.

Protokół badania pacjentów po NZK bez MTH



T_0: Dane z ankiety dotyczące okoliczności NZK, ocena neurologiczna, wykonanie koronarografii i angioplastyki tętnic wieńcowych, pomiary hemodynamiczne, ocena badań laboratoryjnych, testów płytkowych – okres przy przyjęciu do szpitala, przed włączeniem inhibitora $P2Y_{12}$;

T_1: Pomiary hemodynamiczne, ocena badań laboratoryjnych, testów płytkowych - okres w trakcie stosowania hipotermii, 12-24 godziny od PCI;

T_2: Pomiary hemodynamiczne, ocena badań laboratoryjnych, testów płytkowych - okres w normotermii; 48-72 godziny od PCI

T_3: Ocena neurologiczna pacjentów przy wypisie ze szpitala.

T_4: Ocena neurologiczna pacjentów w obserwacji po 30 dniach od NZK. Kontakt telefoniczny z pacjentem lub jego rodziną

T_5: Ocena neurologiczna pacjentów w obserwacji po 180 dniach od NZK. Kontakt telefoniczny z pacjentem lub jego rodziną

Rycina 4. Protokół badania pacjentów po NZK bez MTH.

5. Metody statystyczne

Wszystkie analizy przeprowadziłem używając oprogramowania statystycznego IBM SPSS wersja 24. Zmienne jakościowe zostały przedstawione, jako liczby i procenty, zaś zmienne ilościowe jako średnia z odchyleniem standardowym i/lub mediana z dolnym i górnym kwartylem. Zmienne jakościowe pomiędzy dwoma grupami były porównane testem chi-kwadrat lub dokładnym testem Fishera. Zmienne ilościowe w dwóch grupach porównałem testem t-studenta po uprzednim sprawdzeniu założeń o normalności rozkładów i jednorodności wariancji. Jeżeli założenia nie były spełnione zastosowałem nieparametryczny test U Manna-Whitneya. Czas przeżycia 30- i 180- dniowego oszacowałem za pomocą funkcji Kaplana-Meiera, którą zaprezentowałem na wykresie graficznym. Na wykresach funkcji przeżycia podałem wartość p dla wyniku testu log-rank, celem oceny różnic między grupami. Do oceny ryzyka zgonu oraz wskaźnika niekorzystnego wyniku neurologicznego dla 180 dni użyłem jednoczynnikowego, proporcjonalnego modelu Coxa, natomiast do oceny niezależnych czynników ryzyka zgonu oraz wskaźnika niekorzystnego wyniku neurologicznego (NWN) dla 30 i 180 dni wykorzystałem wieloczynnikowy (wsteczna metoda), proporcjonalny model Coxa skorygowany o zmienną MTH. Wyniki przedstawiłem podając dla każdego modelu: ryzyko względne (HR) z 95% przedziałem ufności i istotnością p. Założenie proporcjonalności ryzyka było sprawdzane dla każdego modelu. Poziom istotności dla wszystkich testów wynosił 5% (α=0.05), zaś weryfikacje hipotez oparłem na dwustronnych testach statystycznych.

W interpretacji wyników badań laboratoryjnych oceniałem parametry laboratoryjne w poszczególnych okresach czasowych T_0, T_1 i T_2 celem wykazania różnic miedzy grupą MTH, a grupą kontrolną.

6. Wyniki

6.1. Dane demograficzne i charakterystyka kliniczna

W Tabeli 2 przedstawiłem dane demograficzne oraz charakterystykę kliniczną porównanych grup. W grupie MTH częściej występowała dyslipidemia w wywiadzie (64% [grupa MTH] vs 42% [grupa kontrolna], p=0.034), przy braku różnic w pozostałych zmiennych demograficznych i występowaniu chorób współtowarzyszących.

Tabela 2. Dane demograficzne i charakterystyka kliniczna

Charakterystyka kliniczna			
Zmienne	**Grupa MTH (N=42)**	**Grupa Kontrolna (N=53)**	**P**
Płeć męska	36 (86%)	40 (75%)	0.215
Wiek	66 ± 11	64 ± 12	0.363
Przebyty zawał mięśnia serca	11 (26%)	20 (38%)	0.233
Przebyta rewaskularyzacja	6 (14%)	8 (15%)	0.912
Nadciśnienie tętnicze	31 (74%)	32 (60%)	0.169
Cukrzyca typu 2	12 (29%)	8 (15%)	0.110
Otyłość	15 (36%)	18 (34%)	0.859
Udar mózgu	5 (12%)	6 (11%)	0.930
Dyslipidemia	27 (64%)	22 (42%)	0.034
Palenie tytoniu	13 (31%)	25 (49%)	0.078
Miażdżyca tętnic kończyn dolnych	3 (7%)	8 (15%)	0.228

Grupa Kontrolna, grupa pacjentów w normotermii z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia; Grupa MTH, grupa badana chorych z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia leczonych łagodną hypotermią terapeutyczną.

6.2. Okoliczności NZK

Dominującym mechanizmem NZK w obu grupach było mgiotanie komór (VF/VT) odpowiednio, 86% w grupie MTH i 81% w grupie kontrolnej (p=0.520), asystolia (ASY) wystąpiła odpowiednio u 7% i 13% (p=0.343), a aktywność elektryczna bez tętna (PEA) u 7% i 6% (p=0.845). Czas uzyskania spontanicznego powrotu krążenia (ROSC) wynosił 24 [10-35] min w grupie MTH i 24 [11-38] min w grupie kontrolnej (p=0.528). Natychmiastowe zabiegi resuscytacyjne (ILS) podjęto u 71% chorych w grupie MTH i 75% pacjentów w grupie kontrolnej (p=0.739), Tabela 3.

Tabela 3. Okoliczności Nagłego Zatrzymania Krążenia (NZK)

Okoliczności NZK			
Zmienne	**Grupa MTH (N=42)**	**Grupa Kontrolna (N=53)**	**P**
Mechanizm NZK			0.604
VF/VT	36 (86%)	42 (81%)	0.520
ASY	3 (7%)	7 (13%)	0.343
PEA	3 (7%)	3 (6%)	0.845
Czas do ROSC $_{(min)}$	24 [10-35]	24 [11-38]	0.528
ILS	30 (71%)	38 (75%)	0.739

ASY-asystolia; ILS–natychmiastowe zabiegi resuscytacyjne; NZK-nagłe zatrzymanie krążenia; PEA-aktywność elektryczna bez tętna; ROSC-powrót spontanicznego krążenia; VT/VF-częstoskurcz komorowy bez tętna/migotanie komór. Grupa Kontrolna, grupa pacjentów w normotermii z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia; Grupa MTH, grupa badana chorych z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia leczonych łagodną hypotermią terapeutyczną. Wartości jako mediana z (Q1-Q3).

6.3. Stan neurologiczny w chwili przyjęcia

Stan neurologiczny pacjentów po NZK w chwili przyjęcia do szpitala opisany wartościami Glasgow Coma Scale (GCS) charakteryzował się podobną częstością występowania pomiędzy grupami (p=0.241). Stan neurologiczny GCS 3 uzyskało 50% pacjentów z grupy MTH i 48% chorych z grupy kontrolnej. Zachowany odruch źrenic na światło opisywany był w obu grupach u 69% pacjentów po NZK. Natomiast wstrząs kardiogenny przy przyjęciu do szpitala występował u 31% pacjentów, którzy zostali poddani hypotermii terapeutycznej i 26% chorych z grupy kontrolnej (p=0.626), Tabela 4.

Tabela 4. Stan neurologiczny w chwili przyjęcia

Stan neurologiczny w chwili przyjęcia			
Zmienne	**Grupa MTH (N=42)**	**Grupa Kontrolna (N=53)**	**P**
GCS			0.421
3	21 (50%)	25 (48%)	
4	5 (12%)	3 (6%)	
5	8 (19%)	9 (18%)	
6	6 (14%)	7 (14%)	
7	2 (5%)	4 (7%)	
8	-	3 (6%)	
CS	13 (31%)	14 (26%)	0.626
Zachowany odruch źrenic na światło	29 (69%)	36 (69%)	0.985

CS-wstrząs kardiogenny; GCS-ang. Glasgow Coma Scale; Grupa Kontrolna, grupa pacjentów w normotermii z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia. Grupa MTH, grupa badana chorych z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia leczonych łagodną hypotermią terapeutyczną.

6.4. Analiza zapisu EKG

W obu grupach zawał mięśnia serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) był przyczyną zatrzymania krążenia u ponad połowy pacjentów. Blok lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB) przy przyjęciu do szpitala opisywany był u 2% chorych z grupy MTH i 10% pacjentów z grupy kontrolnej (p=0.167). Natomiast blok prawej odnogi pęczka Hisa przy przyjęciu do szpitala występował u 8% chorych z grupy MTH i 17% pacjentów z grupy kontrolnej (p=0.206), Tabela 5.

Tabela 5. EKG

EKG			
Zmienne	**Grupa MTH (N=42)**	**Grupa Kontrolna (N=53)**	**P**
STEMI	23 (55%)	31 (58%)	0.716
LBBB	1 (2%)	4 (10%)	0.167
RBBB	4 (8%)	7 (17%)	0.206

EKG-elektrokardiogram; LBBB-blok lewej odnogi pęczka Hisa; RBBB-blok prawej odnogi pęczka Hisa; STEMI-zawał mięśnia serca z uniesieniem odcina ST. Grupa Kontrolna, grupa pacjentów w normotermii z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia; Grupa MTH, grupa badana chorych z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia leczonych łagodną hypotermią terapeutyczną.

6.5. Wynik koronarografii

Najczęściej występującą tętnicą odpowiedzialną za przyczynę ostrego zawału mięśnia serca była gałąź przednia zstępująca (LAD) lewej tętnicy wieńcowej. W obu grupach u około 2/3 pacjentów wykazano w badaniu angiograficznym wielonaczyniową chorobę wieńcową (MVD). Świeżą okluzję naczynia wieńcowego stwierdziłem u 40% chorych z grupy MTH i 53% pacjentów z grupy kontrolnej (p=0.231).

Tabela 6. Wynik koronarografii

Wynik koronarografii			
Zmienne	**Grupa MTH (N=42)**	**Grupa Kontrolna (N=53)**	**P**
IRA:			0.266
LAD/Dg	16 (38%)	24 (45%)	
Cx/Mg	8 (19%)	9 (17%)	
RCA	7 (17%)	12 (23%)	
Świeża okluzja	17 (40%)	28 (53%)	0.231
Zakres zmian w tętnicach wieńcowych			0.888
1-VD	17 (40%)	19 (36%)	
MVD (więcej niż 1-VD)	25 (60%)	34 (64%)	

1-VD-choroba jednonaczyniowa; Dg-gałąź przekątna; IRA–tętnica dozowałowa; LAD-gałąź międzykomorowa przednia; CX-gałąź okalająca; Mg-gałąź brzeżna; MVD-choroba wielonaczyniowa; RCA-prawa tętnica wieńcowa. Grupa Kontrolna, grupa pacjentów w normotermii z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia; Grupa MTH, grupa badana chorych z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia leczonych łagodną hypotermią terapeutyczną.

6.6. Wynik angioplastyki wieńcowej

Czas od pierwszego kontaktu medycznego do PCI pomiędzy grupami był krótszy w grupie MTH (mediana; 122 min [grupa MTH] vs 165 min [grupa kontrolna], p<0.001). W grupie MTH częściej stosowano stent DES (71% grupa MTH vs 15% grupa kontrolna, p<0.001) i lek przeciwpłytkowy ticagrelor (55% grupa MTH vs 9% grupa kontrolna, p<0.001). Odsetek zakończonych sukcesem zabiegów pierwotnej angioplastyki tętnic wieńcowych był podobny w obu grupach (88% grupa MTH vs 74% grupa kontrolna, p=0.112; Tabela 7).

Tabela 7. Wynik angioplastyki wieńcowej

Wynik angioplastyki wieńcowej			
Zmienne	**Grupa MTH (N=42)**	**Grupa Kontrolna (N=53)**	**P**
Sukces PCI	37 (88%)	35 (74%)	0.112
Czas do PCI $_{(min)}$	122 [90-157]	165 [120-335]	<0.001
Czas do PCI $_{(min)}$ ptn z CS	123 [87-227]	195 [132-350]	0.024
DES	30 (71%)	8 (15%)	<0.001
Ticagrelor	23 (55%)	5 (9%)	<0.001

CS-wstrząs kardiogenny; czas do PCI-czas od pierwszego kontaktu medycznego do zabiegu przezskórnej angioplastyki tętnic wieńcowych; DES-ang. drug eluting stent; sukces PCI-skuteczny zabieg przezskórnej angioplastyki tętnic wieńcowych; ptn-pacjenci. Grupa Kontrolna, grupa pacjentów w normotermii z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia; Grupa MTH, grupa badana chorych z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia leczonych łagodną hypotermią terapeutyczną. Wartości jako mediana z (Q1-Q3).

6.7. Temperatura ciała pacjentów

W czasie przyjęcia do szpitala (czas T_0) średnia temperatura ciała odpowiednio dla grupy MTH wynosiła 35.6 ± 0.8°C, a w grupie kontrolnej była wyższa i wynosiła 36.2 ± 1.0°C, (p=0.002; Tabela 8). Po zastosowaniu obniżenia temperatury ciała za pomocą urządzenia CoolGard 3000-CG-3000 firmy Alsius (Zoll Medical Corporation Chelmsford, MA) w grupie MTH uzyskano obniżenie temperatury ciała do średniej wartości wynoszącej 32.6 ± 0.6°C; w czasie 12-24 godz. od PCI (czas T_1), co różniło się znamiennie od grupy kontrolnej, gdzie temperatura ciała wynosiła średnio 36.7 ± 1.1°C (p<0.001). W czasie T_2 w wyniku zatrzymania chłodzenia i stopniowego ogrzewania za pomocą wewnątrznaczyniowego urządzenia CoolGard następował powrót temperatury do wartości średniej 36.8 ± 0.6°C w grupie MTH w stosunku do temperatury z okresu T_1 (p<0.001, Tabela 8), natomiast w grupie kontrolnej średnia temperatura ciała z okresu T_1 (36.7±1.1°C) spontanicznie wzrastała i wynosiła 37.5 ± 0.8°C w czasie T_2 (p<0.05; Tabela 8).

Tabela 8. Temperatura ciała [°C]

Temp. ciała [°C]			
Zmienne	**Grupa MTH (N=42)**	**Grupa Kontrolna (N=53)**	**P**
Średnia Temperatura ciała w czasie T_0	35.6 ± 0.8	36.2 ± 1.0	0.002
Średnia Temperatura ciała w czasie T_1	32.6 ± 0.6¶	36.7 ± 1.1	<0.001
Średnia Temperatura ciała w czasie T_2	36.8 ± 0.6$^{\#◊}$	37.5 ± 0.8*^{ǂ}	0.002

Temp.-temperatura; MTH-łagodna hypotermia terapeutyczna; PCI-przezskórna angioplastyka tętnic wieńcowych.Grupa Kontrolna, grupa pacjentów w normotermii z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia; Grupa MTH, grupa badana chorych z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia leczonych łagodną hypotermią terapeutyczną; T_0: czas przy przyjęciu do szpitala; T_1: czas 12-24 godz. od PCI; T_2: czas 48-72 godz. od PCI; Wartości jako średnie ± odchylenie standardowe. Gr Kontorlna: *p<0.05 Temp T_2 vs Temp T_1 i ^{ǂ}p<0.01 Temp T_2 vs Temp T_0. Gr MTH: ¶p<0.001 Temp T_1 vs Temp T_0; $^{\#}$p<0.001 Temp T_2 vs Temp T_1 i $^{◊}$p<0.001 Temp T_2 vs Temp T_0.

6.8. Charakterystyka MTH

Średni czas od wystąpienia NZK do włączenia MTH wynosił 134 ± 66 min. Średnia temperatura ciała przed włączeniem hypotermii wynosiła 35.3 ± 0.8°C. Średni czas uzyskania 34°C wynosił 154 ± 203 min. Średni czas ogrzewania do 36.6°C wynosił 1152 ± 341 min. MTH była utrzymywana średnio 1496 ± 307 min. W trakcie stosowania MTH najczęściej obserwowano bradykardię zatokową i drżenia mięśniowe jednakowo u 15 (36%) pacjentów, Tabela 9.

Tabela 9. Charakterystyka MTH

MTH	
Zmienne	**Gr MTH (N=42)**
Czas od NZK do MTH [min]	134 ± 66
Czas płynoterapii [min]	62 ± 34
Temperatura ciała rozpoczęcia MTH [°C]	35.3 ± 0.8
Temperatura ciała po zakończeniu płynoterapii [°C]	34.4 ± 0.9
Czas uzyskania 34.0°C [min]	154 ± 203
Czas uzyskania 34.0°C [min] ptn z CS	144 ± 101
Czas uzyskania 33.0°C [min]	231 ± 266
Czas uzyskania 33.0°C [min] ptn z CS	210 ± 105
Czas uzyskania 32.0°C [min]	233 ± 108
Czas ogrzewania do 36.6°C [min]	1152 ± 341
Całkowity czas MTH [min]	1496 ± 307
MTH	
Zmienne	**Gr MTH (N=42)**
Okoliczności MTH	
Bradykardia	15 (36%)
Migotanie przedsionków	5 (12%)
Drżenia	15 (36%)

CS-wstrząs kardiogenny; MTH- łagodna hypotermia terapeutyczna. Gr MTH, grupa badana wszystkich chorych z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia leczonych łagodną hypotermią terapeutyczną;

6.9. Wartości enzymów wskaźnikowych martwicy mięśnia sercowego

Analizując poziom markerów uszkodzenia mięśnia serca w punktach czasowych, zaobserwowałem wyższe wartości stężenia hsTnT w czasie T_0, T_1 i T_2 oraz wyższy poziom CK-MB w czasie T_2 dla grupy kontrolnej. Średnie wartości i odchylenie standardowe prezentowane są w Tabeli 10.

Tabela 10. Wyniki enzymów martwicy mięśnia sercowego

Markery martwicy mięśnia sercowego						
Zmienne	**T_0**	**P**	**T_1**	**P**	**T_2**	**P**
hsTnT $_{\text{Gr MTH [ng/mL]}}$	0.32 ± 0.63	0.031	1.9 ± 2.76	0.000	1.84 ± 2.83	0.007
hsTnT $_{\text{Gr Kont [ng/mL]}}$	0.68 ± 0.88		6.83 ± 5.1		4.78 ± 4.26	
CK $_{\text{Gr MTH [U/L]}}$	503 ± 841	0.257	3089 ± 2994	0.567	2051 ± 1607	0.270
CK $_{\text{Gr Kont [U/L]}}$	724 ± 1007		3519 ± 1848		2799 ± 3047	
CK-MB $_{\text{Gr MTH [U/L]}}$	81 ± 54	0.363	242 ± 254	0.575	53 ± 41	0.010
CK-MB $_{\text{Gr Kont [U/L]}}$	93 ± 71		279 ± 191		109 ± 101	

CK-kinaza kreatyninowa; CK-MB-kinaza kreatyninowa MB-frakcja; hsTnT-wysokoczuła Troponina T. Gr Kont-Grupa Kontrolna, grupa pacjentów w normotermii z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia; Gr MTH-Grupa MTH, grupa badana chorych z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia leczonych łagodną hypotermią terapeutyczną. Pobranie w czasie T_0: przy przyjęciu; T_1: 12-24 godzin od PCI; T_2: 48-72 godzin od PCI. Wartości jako średnie ± odchylenie standardowe.

6.10. Analiza parametrów morfologicznych krwi

W wyniku przeprowadzonej analizy badania morfologii krwi stwierdziłem wyższe wartości stężenia hemoglobiny, poziomu krwinek czerwonych i hematokrytu w grupie kontrolnej w czasie T_2. W czasie T_0 i T_1 nie stwierdziłem istotnych różnic w zakresie tych parametrów. Wartości płytek krwi obniżyły się i były istotnie niższe w grupie MTH we wszystkich okresach pomiarowych. Średnie wartości powyższych parametrów prezentowane są w Tabeli 11.

Tabela 11. Wyniki parametrów morfologicznych krwi

Morfologia krwi						
Zmienne	**T_0**	**P**	**T_1**	**P**	**T_2**	**P**
Hb $_{\text{Gr MTH [g/dl]}}$	13.9 ± 1.6	0.319	12.5 ± 1.7	0.653	10.7 ± 1.8	0.011
Hb $_{\text{Gr Kont [g/dl]}}$	13.4 ± 2.0		12.2 ± 2.1		12.1 ± 1.6	
RBCs $_{\text{Gr MTH [10}^6\text{/µL]}}$	4.62 ± 0.54	0.210	4.15 ± 0.51	0.280	3.52 ± 0.56	0.022
RBCs $_{\text{Gr Kont [10}^6\text{/µL]}}$	4.43 ± 0.55		3.98 ± 0.55		3.96 ± 0.52	
Hct $_{\text{Gr MTH [%]}}$	41.3 ± 4.4	0.355	37.0 ± 4.1	0.700	32.1 ± 5.1	0.022
Hct $_{\text{Gr Kont [%]}}$	40.1 ± 5.3		36.5 ± 5.6		36.0 ± 4.4	
PLT $_{\text{Gr MTH [10}^3\text{/µL]}}$	186 ± 50	0.006	149 ± 43	0.002	132 ± 45	0.223
PLT $_{\text{Gr Kont [10}^3\text{/µL]}}$	240 ± 98		206 ± 86		153 ± 57	

Hb-hemoglobina; Hct-hemoatokryt; PLT-płyki krwi; RBCs-czerowone krwinki krwi. Gr Kont-Grupa Kontrolna, grupa pacjentów w normotermii z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia; Gr MTH-Grupa MTH, grupa badana chorych z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia leczonych łagodną hypotermią terapeutyczną. Pobranie w czasie T_0: przy przyjęciu; T_1: 12-24 godzin od PCI; T_2: 48-72 godzin od PCI. Wartości jako średnie ± odchylenie standardowe.

6.11. Analiza parametrów zapalnych

Analizując poziom markerów zapalnych w punktach czasowych, zaobserwowałem wyższe wartości poziomu leukocytów (WBC) w czasie T_1 i T_2, wyższe wartości stężenia białka C-reaktywnego (CRP) w czasie T_0 i T_1 oraz wyższe wartości poziomu prokalcytoniny (PCT) dla grupy kontrolnej. Średnie wartości i odchylenie standardowe prezentowane są w Tabeli 12.

Tabela 12. Wyniki parametrów zapalnych

Markery zapalne						
Zmienne	**T_0**	**P**	**T_1**	**P**	**T_2**	**P**
WBC $_{\text{Gr MTH}}$ [$10^3/\mu L$]	14.4 ± 5.5	0.300	11.7 ± 4.3	0.021	10.8 ± 3.8	0.012
WBC $_{\text{Gr Kont}}$ [$10^3/\mu L$]	16.0 ± 4.5		14.5 ± 3.4		13.9 ± 2.9	
Neut $_{\text{Gr MTH}}$ [$10^3/\mu L$]	11.0 ± 4.9	0.266	9.9 ± 3.8	0.076	9.1 ± 3.7	0.107
Neut $_{\text{Gr Kont}}$ [$10^3/\mu L$]	12.4 ± 4.2		11.8 ± 3.1		11.1 ± 2.9	
CRP $_{\text{Gr MTH}}$ [mg/L]	3.8 ± 4.8	0.003	30.0 ± 32.9	0.011	153.9 ± 110.9	0.693
CRP $_{\text{Gr Kont}}$ [mg/L]	13.7 ± 18.1		60.4 ± 43.6		140.7 ± 84.0	
PCT $_{\text{Gr MTH}}$ [ng/ml]	0.15 ± 0.34	0.862	3.49 ± 6.49	0.714	1.3 ± 3.23	0.000
PCT $_{\text{Gr Kont}}$ [ng/ml]	0.18 ± 0.10		2.38 ± 3.54		31.72 ± 28.92	

CRP-białko C-reaktywne; Neut-neutrofile; PCT-prokalcytonina; WBC-leukocytoza. Gr Kont-Grupa Kontrolna, grupa pacjentów w normotermii z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia; Gr MTH-Grupa MTH, grupa badana chorych z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia leczonych łagodną hypotermią terapeutyczną. Pobranie w czasie T_0: przy przyjęciu; T_1: 12-24 godzin od PCI; T_2: 48-72 godzin od PCI. Wartości jako średnie ± odchylenie standardowe.

6.12. Analiza funkcji nerek

W wyniku przeprowadzonej analizy podstawowych parametrów nerkowych nie zaobserwowałem istotnej różnicy w zakresie poziomu kreatyniny, GFR i mocznika pomiędzy grupami w czasie T_0, T_1 i T_2. Średnie wartości powyższych parametrów prezentowane są w Tabeli 13.

Tabela 13. Wyniki parametrów nerkowych

Parametry nerkowe						
Zmienne	**T_0**	**P**	**T_1**	**P**	**T_2**	**P**
Kreatynina $_{\text{Gr MTH [µmol/L]}}$	131 ± 84	0.234	119 ± 111	0.854	139 ± 136	0.833
Kreatynina $_{\text{Gr Kont [µmol/L]}}$	108 ± 28		125 ± 68		147 ± 93	
GFR $_{\text{Gr MTH [mL/min/1.73m}^2\text{]}}$	55 ± 18	0.208	71 ± 30	0.177	66 ± 30	0.265
GRF $_{\text{Gr Kont [mL/min/1.73m}^2\text{]}}$	62 ± 20		59 ± 27		56 ± 30	
BUN $_{\text{Gr MTH [mmol/L]}}$	11.1 ± 18.1	0.684	8.7 ± 4.4	0.589	9.9 ± 7.2	0.988
BUN $_{\text{Gr Kont [mmol/L]}}$	8.0 ± 2.5		8.0 ± 4.2		9.8 ± 5.9	

BUN-mocznik; GFR-współczynnik przesączania kłębuszkowego, wskaźnik filtracji kłębuszkowej; Kreatynina. Gr Kont-Grupa Kontrolna, grupa pacjentów w normotermii z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia; Gr MTH-Grupa MTH, grupa badana chorych z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia leczonych łagodną hypotermią terapeutyczną. Pobranie w czasie T_0: przy przyjęciu; T_1: 12-24 godzin od PCI; T_2: 48-72 godzin od PCI. Wartości jako średnie ± odchylenie standardowe.

6.13. Analiza pH i poziomu mleczanów

W wyniku przeprowadzonej analizy parametrów gazometrycznych potwierdziłem niższe wartości pH w okresie T_1 oraz powrót do normy w czasie T_2 dla grupy MTH. W czasie T_0, T_1 i T_2 nie stwierdziłem istotnych różnic w zakresie wartości poziomu mleczanów pomiędzy grupami. Średnie wartości powyższych parametrów prezentowane są w Tabeli 14.

Tabela 14. Wyniki pH i poziomu mleczanów

pH i poziom mleczanów						
Zmienne	**T_0**	**P**	**T_1**	**P**	**T_2**	**P**
pH $_{Gr\ MTH}$	7.27 ± 0.11	0.574	7.30 ± 0.08	0.005	7.38 ± 0.07	0.406
pH $_{Gr\ Kont}$	7.29 ± 0.13		7.38 ± 0.1		7.41 ± 0.09	
Mleczany $_{Gr\ MTH\ [mmol/L]}$	4.9 ± 2.8	0.427	2.4 ± 2.1	0.609	1.4 ± 0.7	0.736
Mleczany $_{Gr\ Kont\ [mmol/L]}$	5.6 ± 3.2		2.1 ± 1.3		1.5 ± 0.6	

Mleczany-kwas mlekowy; pH-ujemny logarytm dziesiętny ze stężenia jonów wodorowych. Gr Kont-Grupa Kontrolna, grupa pacjentów w normotermii z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia; Gr MTH-Grupa MTH, grupa badana chorych z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia leczonych łagodną hypotermią terapeutyczną. Pobranie w czasie T_0: przy przyjęciu; T_1: 12-24 godzin od PCI; T_2: 48-72 godzin od PCI. Wartości jako średnie ± odchylenie standardowe.

6.14. Wyniki podstawowych pomiarów hemodynamicznych

Analizując parametry hemodynamiczne nie wykazałem różnic między grupami w rejestrowaniu skurczowego, rozkurczowego oraz średniego ciśnienia tętniczego krwi w odpowiednich punktach czasowych (Tabela 15). Jednkaże w czasie 12-24 godz. od PCI (czas T_1) stwierdziłem niższą częstość akcji serca dla grupy MTH z przyśpieszeniem rytmu serca w okresie 48-72 godz. od PCI (czas T_2). Średnie wartości powyższych parametrów prezentowane są w Tabeli 15.

Tabela 15. Wyniki podstawowych pomiarów hemodynamicznych

Pomiary hemodynamiczne			
Zmienne	**Grupa MTH (N=42)**	**Grupa Kontrolna (N=53)**	**P**
SBP przy przyjęciu [mmHg]	124 ± 26	110 ± 40	0.065
SBP w 12-24 godz. od PCI [mmHg]	109 ± 20	106 ± 24	0.653
SBP w 48-72 godz. od PCI [mmHg]	125 ± 31	119 ± 24	0.537
DBP przy przyjęciu [mmHg]	78 ± 19	67 ± 29	0.057
DBP w 12-24 godz. od PCI [mmHg]	57 ± 12	61 ± 14	0.260
DBP w 48-72 godz. od PCI [mmHg]	61 ± 14	69 ± 14	0.086
MAP przy przyjęciu [mmHg]	91 ± 25	79 ± 36	0.082
MAP w 12-24 godz. od PCI [mmHg]	69 ± 23	65 ± 31	0.628
MAP w 48-72 godz. od PCI [mmHg]	83 ± 17	86 ± 16	0.594
HR przy przyjęciu [ud./min]	100 ± 19	92 ± 22	0.121
HR w 12-24 godz. od PCI [ud./min]	75 ± 19	86 ± 16	0.043
HR w 48-72 godz. od PCI [ud./min]	92 ± 13	93 ± 11	0.871
EF [%] max. w trakcie hosp.	42 ± 15	36 ± 15	0.062

DBP-ciśnienie tętnicze krwi rozkurczowe; EF-frakcja wyrzutowa; Hosp.-hospitalizacja; HR-akcja serca; MAP-średnie ciśnienie tętnicze; PCI-przezskórna angioplastyka tętnic wieńcowych; SBP-ciśnienie tętnicze krwi skurczowe; Grupa Kontrolna, grupa pacjentów w normotermii z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia; Grupa MTH, grupa badana chorych z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia leczonych łagodną hypotermią terapeutyczną. Wartości jako średnie ± odchylenie standardowe.

6.15. Powikłania wewnątrzszpitalne

W wyniku przeprowadzonych analiz powikłań wewnątrzszpitalnych stwierdziłem zwiększoną częstość umiarkowanych krwawień według zastosowanej w badaniu klasyfikacji GUSTO w grupie z MTH (38% chorych z grupy MTH vs 14% chorych z grupy kontrolnej, p=0.008; Tabela 16). Nie obserwowałem istotnej różnicy pomiędzy grupami w potrzebie zastosowania IABP, częstości występowania wstrząsu kardiogennego, czy septycznego oraz częstości występowania ostrej zatorowości płucnej, niewydolności nerek czy zapalenia płuc w trakcie hospitalizacji (Tabela 16). Z kolei analizując częstość wystąpienia zakrzepicy w stencie rejestrowałem w grupie kontrolnej dwa (4%) przypadki podostrej zakrzepicy w stencie (oba przypadki miały miejsce w dziewiątej dobie hospitalizacji) w porównaniu do braku tego powikłania w grupie MTH, p=0.192; Tabela 16).

Tabela 16. Powikłania wewnątrzszpitalne

Powikłania wewnątrzszpitalne			
Zmienne	**Grupa MTH (N=42)**	**Grupa Kontrolna (N=53)**	**P**
KKCz	16 (38%)	7 (14%)	0.008
Zakrzepica w stencie	0 (0%)	2 (4%)	0.192
Zator płucny	0 (0%)	0 (0%)	-
Pneumonia	29 (69%)	29 (56%)	0.188
RF	30 (71%)	28 (47%)	0.058
IABP	6 (14%)	11 (21%)	0.414
Wstrząs Kardiogenny (w trakcie hosp.)	11 (26%)	11 (21%)	0.532
Wstrząs Septyczny	6 (15%)	9 (17%)	0.766

GFR-współczynnik przesączania kłębuszkowego; hosp.-hospitalizacji; IABP-kontrapulsacja wewnątrzaortalna; KKCz-konieczność przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych; MTH-łagodna hypotermia terapeutyczna; RF-niewydolność nerek (GFR < 60 ml/min/m^2). Grupa Kontrolna, grupa pacjentów w normotermii z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia; Grupa MTH, grupa badana chorych z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia leczonych łagodną hypotermią terapeutyczną.

W grupie MTH w trakcie hospitalizacji częstość umiarkowanych krwawień według zastosowanej w badaniu klasyfikacji GUSTO obserwowałem u 43% chorych stosujących ticagrelor, a otrzymujących klopidogrel u 32% pacjentów (p=0.530), Tabela 17.

Tabela 17. Powikłania krwotoczne w grupie MTH

Gr MTH			
Zmienne	**Ticagrelor (N=23)**	**Klopidogrel (N=19)**	**P**
KKCZ	10 (43%)	6 (32%)	0.530

KKCz-konieczność przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych; MTH-łagodna hypotermia terapeutyczna. Grupa MTH-Ticagrelor, grupa pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia leczona hypotermią i ticagrelorem; Grupa MTH-Klopidogrel, grupa chorych z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia leczona hypotermią i klopidogrelem.

W grupie kontrolnej częstość umiarkowanych krwawień według zastosowanej w badaniu klasyfikacji GUSTO obserwowałem odpowiednio u 20% chorych stosujących ticagrelor i 13% otrzymujących klopidogrel (p=0.481),Tabela 18.

Tabela 18. Powikłania krwotoczne w grupie kontrolnej

Gr Kontrolna			
Zmienne	**Ticagrelor (N=5)**	**Klopidogrel (N=48)**	**P**
KKCz	1 (20%)	6 (13%)	0.481

KKCz-konieczność przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych; Grupa Kontrolna-Ticagrelor, grupa pacjentów w normotermii z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia leczona ticagrelorem; Grupa Kontrolna-Klopidogrel, grupa chorych w normotermii z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia leczonych klopidogrelem.

6.16. Główne niekorzystne zdarzenia sercowe i mózgowo-naczyniowe MACCE

W trakcie hospitalizacji w grupie MTH zmarło 9/42 (21%) pacjentów z przyczyn: kardiologicznych 4/42 (9%), z neurologicznych 1/42 (2%) i z powodu niewydolności wielonarządowej 4/42 (9%). W grupie kontrolnej zarejestrowałem 7/53 (13%) zgonów z przyczyn: kardiologicznych 5/53 (9%) i neurologicznych 2/53(4%). Różnice te nie były znamienne statystycznie Tabela 19.

Tabela 19. MACCE

MACCE			
Zmienne	**Grupa MTH (N=42)**	**Grupa Kontrolna (N=53)**	**P**
Zgon w trakcie hospitalizacji	9 (21%)	7 (13%)	0.300
Kolejny zawał mięśnia serca	1 (2%)	2 (4%)	0.670
Udar niedokrwienny mózgu	6 (14%)	4 (8%)	0.503
Udar krwotoczny mózgu	0 (0%)	0 (0%)	-

MACCE-Główne niekorzystne zdarzenia sercowe i mózgowo-naczyniowe; MTH-łagodna hypotermia terapeutyczna; Grupa Kontrolna, grupa pacjentów w normotermii z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia; Grupa MTH, grupa badana chorych z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia leczonych łagodną hypotermią terapeutyczną.

6.17. Obserwacja odległa, poszpitalna

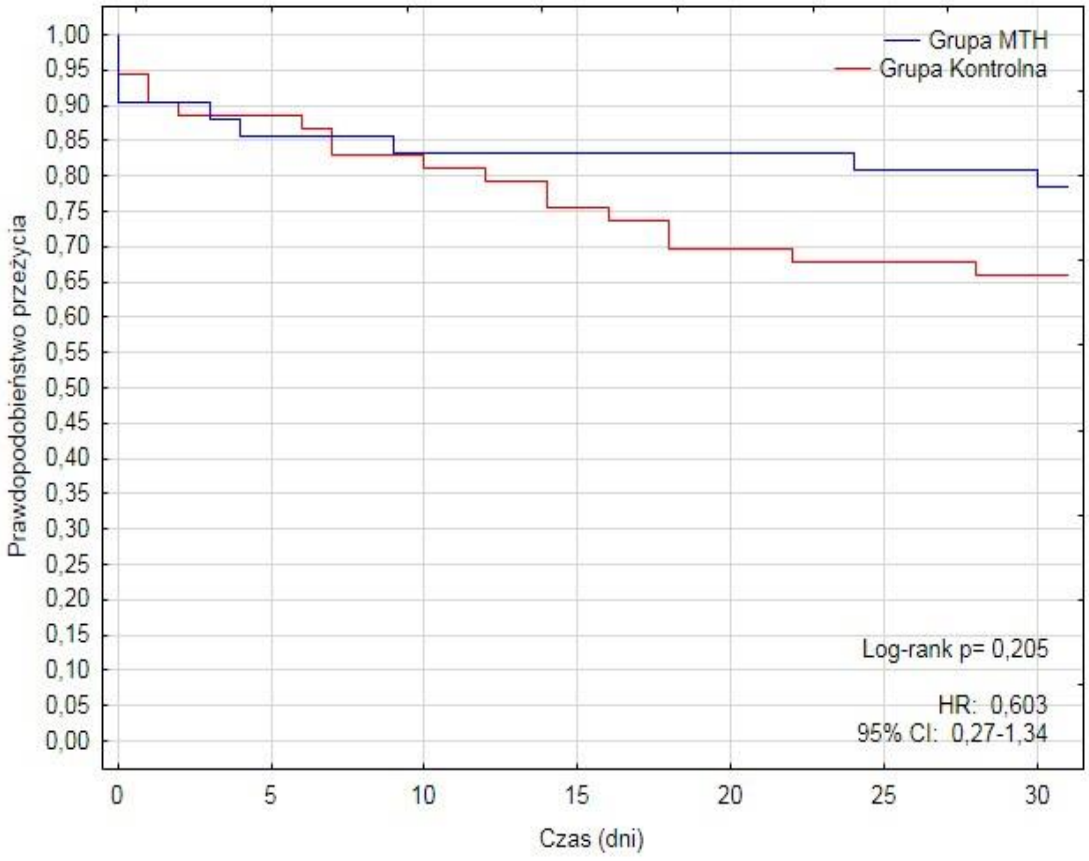
Oceniając przeżycie po 30- i 180- dniach nie obserwowałem istotnych różnic między grupami, odpowiednio 79% grupa MTH vs 66% grupa kontrolna; (p=0.179), Tabela 20 i 60% grupa MTH vs 57% grupa kontrolna, (p=0.958), Tabela 20.

Tabela 20. Przeżycie poszpitalne

Przeżycie poszpitalne			
Zmienne	**Grupa MTH (N=42)**	**Grupa Kontrolna (N=53)**	**P**
Przeżycie 30 dniowe	33 (79%)	35 (66%)	0.179
Przeżycie 180 dniowe	24 (57%)	30 (57%)	0.958

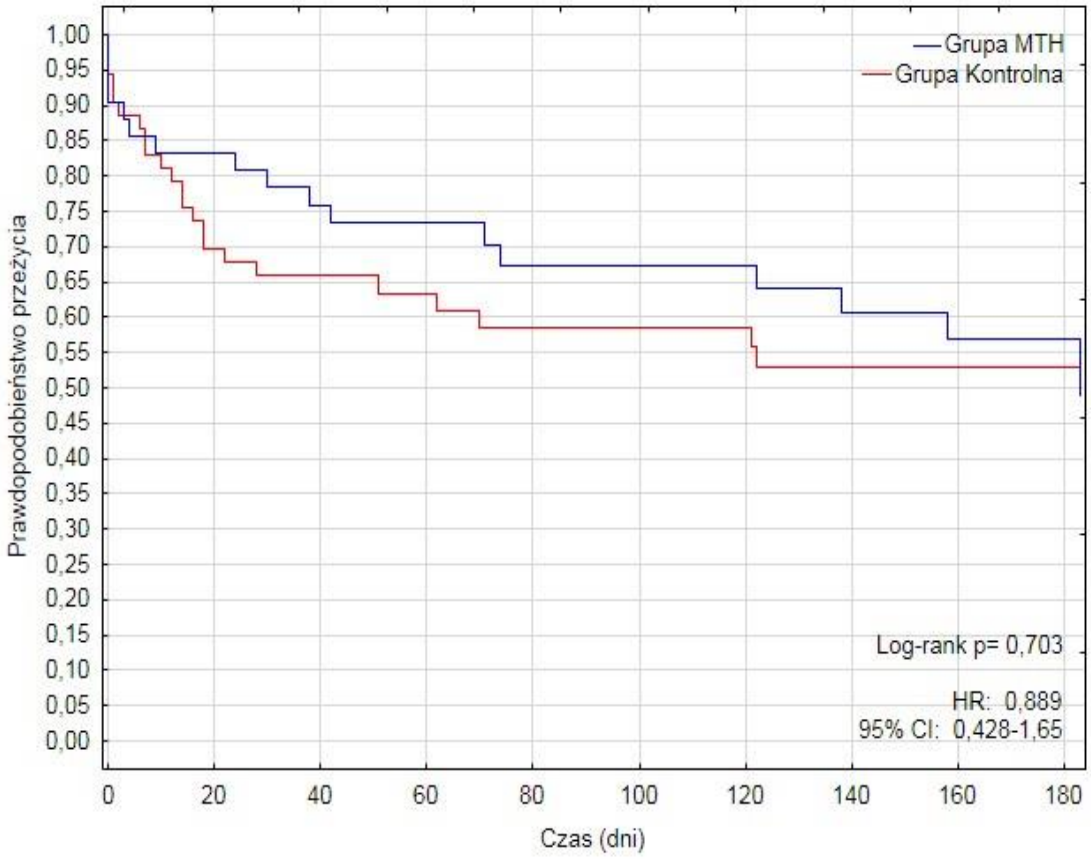
MTH-łagodna hypotermia terapeutyczna. Grupa Kontrolna, grupa pacjentów w normotermii z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia; Grupa MTH, grupa badana chorych z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia leczonych łagodną hypotermią terapeutyczną.

Na podstawie analizy metodą Kaplana-Meiera wykazałem porównywalne przeżycia 30- dniowe chorych po NZK poddanych pPCI w grupie kontrolnej (bez MTH) i w grupie z MTH (test logrank p=0.205; Rycina 5) z porównywalnym ryzykiem zgonu dla tych grup (HR 0.603, CI 95% 0.27-1.34).



Rycina 5. Prawdopodobieństwo przeżycia po 30 dniach chorych leczonych MTH i bez MTH. MTH-łagodna hypotermia terapeutyczna. Grupa Kontrolna, grupa pacjentów w normotermii z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia; Grupa MTH, grupa badana chorych z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia leczonych łagodną hypotermią terapeutyczną.

Na podstawie analizy metodą Kaplana-Meiera wykazałem porównywalne przeżycia 180- dniowe chorych po NZK poddanych pPCI w grupie kontrolnej (bez MTH) i w grupie z MTH (test logrank p=0.703; Rycina 6) z porównywalnym ryzykiem zgonu dla tych grup (HR 0.889, CI 95% 0.428-1.650).



Rycina 6. Prawdopodobieństwo przeżycia po 180 dniach chorych leczonych MTH i bez MTH. MTH-łagodna hypotermia terapeutyczna. Grupa Kontrolna, grupa pacjentów w normotermii z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia; Grupa MTH, grupa badana chorych z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia leczonych łagodną hypotermią terapeutyczną.

6.18. Korzystny wynik neurologiczny

Oceniając wyniki neurologiczne uwzględniając wskaźnik Korzystnego Wyniku Neurologicznego (KWN) po 30 i 180 dniach nie obserwowałem istotnych różnic między grupami, odpowiednio (48% grupa MTH vs 36% grupa kontrolna; p=0.247, Tabela 21) i (48% grupa MTH vs 43% grupa kontrolna, p=0.681, Tabela 21).

Tabela 21. Korzystny Wynik Neurologiczny (KWN)

KWN			
Zmienne	**Grupa MTH (N=42)**	**Grupa Kontrolna (N=53)**	**P**
KWN 30 dni obserwacji	20 (48%)	19 (36%)	0.247
KWN 180 dni obserwacji	20 (48%)	23 (43%)	0.681

KWN-korzystny Wynik Neurologiczny; MTH-łagodna hypotermia terapeutyczna. Grupa Kontrolna, grupa pacjentów w normotermii z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia; Grupa MTH, grupa badana chorych z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia leczonych łagodną hypotermią terapeutyczną.

6.19. Wpływ czynników przedszpitalnych na przebieg odległy 180 dniowy

Przeprowadziłem analizę jednoczynnikową, proporcjonalnego modelu Coxa dla wystąpienia zgonu w obserwacji 180 dniowej jako zmiennej zależnej. Obliczono zależności z czynników przedszpitalnych takich jak płeć (mężczyźni), wiek, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie, cukrzyca typu 2 w wywiadzie, hipercholesterolemia w wywiadzie, otyłość, nikotynizm, przebyty zawał mięśnia serca, przebyta rewaskularyzacja serca, przebyty udar mózgu, choroba tętnic obwodowych w wywiadzie, migotanie komór (VF/VT) jako mechanizm zatrzymania krążenia, zastosowanie podstawowych lub zaawansowanych zabiegów resuscytacyjnych (BLS/ALS), czas do uzyskania powrotu spontanicznego krążenia (ROSC), zachowany odruch źrenic na światło przy przyjęciu, ocena stanu neurologiczna wg skali Glasgow Coma Scale (GCS) przy przyjęciu i wystąpienie wstrząsu kardiogennego przy przyjęciu jako zmienne niezależne. Niższe ryzyko zgonu u pacjentów w obserwacji 180 dniowej dotyczącej fazy przedszpitalnej związane było z rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym, wystąpieniem VF/VT jako rytmu NZK, podjęciem BLS/ALS, zachowanym odruchem źrenic na światło, wynikiem >3 pkt w skali GCS przy przyjęciu. Przeciwnie, wyższe ryzyko zgonu było związane z występowaniem cukrzycy i choroby tętnic obwodowych w wywiadzie, dłuższym czasem do ROSC oraz wystąpieniem wstrząsu kardiogennego przy przyjęciu (Tabela 22).

Tabela 22. Ryzyko zgonu w obserwacji 180 dniowej - analiza jednoczynnikowa

Ryzyko zgonu w obserwacji 180 dniowej			
Zmienne	**HR**	**95% CI**	**P**
Nadciśnienie tętnicze	0.374	0.201-0.693	0.002
Cukrzyca typu 2	1.992	1.015-3.909	0.045
Choroba tętnic obwodowych	2.201	1.016-4.772	0.046
VF/VT	0.294	0.152-0.571	<0.001
BLS/ALS	0.484	0.254-0.923	0.027
TT ROSC	1.025	1.012-1.039	<0.001
Zachowany odruch źrenic na światło	0.240	0.128-0.449	<0.001
GCS	0.506	0.325-0.787	0.003
CS przy przyjęciu	2.219	1.182-4.165	0.013

95%CI-95% przedział ufności; ALS-zaawansowane zabiegu resuscytacyjne; BLS-podstawowe zabiegi resuscytacyjne; CS-wstrząs kardiogenny; GCS-ang. Glasgow Coma Scale; HR-ryzyko względne; p-istotność statystyczna; TT ROSC-czas do powrotu spontanicznego krążenia; VT/VF-częstoskurcz komorowy bez tętna/migotanie komór.

6.20. Zależności między wskaźnikiem niekorzystnego wyniku neurologicznego, a czynnikami przedszpitalnymi w obserwacji 180 dniowej.

Metodą analizy jednoczynnikowej, proporcjonalnego modelu Coxa zbadałem zależności wskaźnika niekorzystnego wyniku neurologicznego (NWN) w obserwacji 180 dniowej od czynników przedszpitalnych takich jak płeć (mężczyźni), wiek, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie, cukrzyca typu 2 w wywiadzie, hipercholesterolemia w wywiadzie, otyłość, nikotynizm, przebyty zawał mięśnia serca, przebyta rewaskularyzacja serca, przebyty udar mózgu, choroba tętnic obwodowych w wywiadzie, migotanie komór (VF/VT) jako mechanizm zatrzymania krążenia, zastosowanie podstawowych lub zaawansowanych zabiegów resuscytacyjnych (BLS/ALS), czas do uzyskania spontanicznego krążenia (ROSC), zachowany odruch źrenic na światło przy przyjęciu, ocena stanu neurologiczna wg skali Glasgow Coma Scale (GCS) przy przyjęciu i wystąpienie wstrząsu kardiogennego przy przyjęciu. W analizie jednoczynnikowej rejestrowałem niższe ryzyko niekorzystnego wyniku neurologicznego w obserwacji 180 dniowej u pacjentów z występowaniem nadciśnienia tętniczego w wywiadzie, VF/VT jako rytmu NZK, podjętym BLS/ALS, zachowanym odruchem źrenic na światło przy przyjęciu, wynikiem >3 pkt w skali GCS. Wyższe ryzyko niekorzystnego wyniku neurologicznego było związane z występowaniem cukrzycy w wywiadzie, dłuższym czasem do ROSC, wystąpieniem wstrząsu kardiogennego przy przyjęciu (Tabela 23).

Tabela 23. Ryzyko NWN w obserwacji 180 dniowej - analiza jednoczynnikowa

Ryzyko NWN w obserwacji 180 dniowej			
Zmienne	**HR**	**95% CI**	**P**
Nadciśnienie tętnicze	0.429	0.247-0.746	0.003
Cukrzyca typu 2	2.180	1.209-3.934	0.010
VF/VT	0.386	0.205-0.727	0.003
BLS/ALS	0.416	0.235-0.736	0.003
TT ROSC	1.022	1.009-1.035	0.001
Zachowany odruch źrenic na światło	0.371	0.212-0.649	0.001
GCS	0.484	0.324-0.723	<0.001
CS przy przyjęciu	1.880	1.060-3.334	0.031

95%CI-95% przedział ufności; ALS-zaawansowane zabiegu resuscytacyjne; BLS-podstawowe zabiegi resuscytacyjne; CS-wstrząs kardiogenny; GCS-ang. Glasgow Coma Scale; HR-ryzyko względne; p-istotność statystyczna; TT ROSC-czas do powrotu spontanicznego krążenia; VT/VF-częstoskurcz komorowy bez tętna/migotanie komór.

6.21. Wpływ przebiegu wewnątrzszpitalnego na wystąpienie zgonu w obserwacji 180 dniowej.

Przeprowadziłem analizę jednoczynnikową, proporcjonalnego modelu Coxa dla wystąpienia zgonu w obserwacji 180 dniowej jako zmiennej zależnej. Obliczyłem zależności z czynników wewnątrzszpitalnych, takich jak: poziom mleczanów przy przyjęciu, poziom hsTpT, CK-MB, CK przy przyjęciu i max., zawał mięśnia serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI), nowo stwierdzony blok lewej i prawej odnogi pęczka Hisa (LBBB, RBBB), czas od pierwszego kontaktu medycznego do angioplastyki tętnic wieńcowych, świeże zamknięcie tętnicy wieńcowej, wielonaczyniową chorobę wieńcową (MVD), skuteczną PCI, wstrząs kardiogenny w trakcie hospitalizacji, potrzebę zastosowania IABP, największą rejestrowana frakcja wyrzutową lewej komory (EF), wystąpienie pneumonii, krwawienia, potrzebę przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (KKCz), wystąpienie niewydolności nerek (RF), poziom przesączania kłębuszkowego (GFR), wystąpienie udaru mózgu, wstrząsu septycznego, zastosowania stentu pokrytego lekiem antymitotycznym (DES), użycia leku przeciwpłytkowego ticagreloru jako zmienne niezależne. W analizie jednoczynnikowej w obserwacji 180 dniowej dotyczącej przebiegu wewnątrzszpitalnego rejestrowałem niższe ryzyko zgonu u pacjentów ze skutecznie wykonaną PCI, wyższą frakcją wyrzutową lewej komory w trakcie hospitalizacji oraz wysokim poziomem GFR. Przeciwnie wyższe ryzyko zgonu było związane z wystąpieniem wstrząsu kardiogennego w trakcie hospitalizacji, wyższym poziomem mleczanów przy przyjęciu, wyższym stężeniem CK-MB przy przyjęciu, maksymalnym stężeniem wysokoczułej Troponiny T i CK-MB, nowo stwierdzonego LBBB w zapisie EKG, dłuższego czasu do PCI, zastosowaniu IABP, niewydolności nerek, wystąpieniem udaru mózgu w trakcie hospitalizacji oraz wstrząsu septycznego (Tabela 24).

Tabela 24. Ryzyko zgonu w obserwacji 180 dniowej - analiza jednoczynnikowa

Ryzyko zgonu w obserwacji 180 dniowej			
Zmienne	**HR**	**95% CI**	**P**
Lac level przy przyjęciu	1.155	1.059-1.259	0.001
CK-MB przy przyjęciu	1.004	1.000-1.008	0.029
hsTpT max	1.044	1.016-1.074	0.002
CK-MB max	1.001	1.000-1.003	0.010
LBBB	3.009	1.064-8.510	0.038
TT PCI	1.001	1.000-1.001	0.036
Skuteczna PCI	0.435	0.221-0.856	0.016
CS w trakcie hospitalizacji	3.703	1.837-7.467	<0.001
IABP	2.789	1.417-5.488	0.003
EF	0.975	0.954-0.997	0.025
RF	1.864	1.258-2.763	0.002
GFR	0.982	0.970-0.995	0.007
Udar mózgu	2.239	1.015-4.941	0.046
Wstrząs septyczny	2.306	1.147-4.637	0.019
KKCz	0.919	0.460-1.835	0.811

95%CI-95% przedział ufności; CK-MB-kinazy kreatynowej-izoenzymu MB; CS-wstrząs kardiogenny; EF-frakcja wyrzutowa; GFR-współczynnik przesączania kłębuszkowego; HR-ryzyko względne; hsTpT-wysokoczuła Troponina T; IABP-kontrapulsacja wewnątrzaortalna; KKCz- konieczność przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych; Lac-mleczany; LBBB-blok lewej odnogi pęczka Hisa; p-istotność statystyczna; skuteczna PCI-skuteczny zabieg przezskórnej angioplastyki tętnic wieńcowych; RF-niewydolność nerek; TT PCI-czas do przezskórnej angioplastyki tętnic wieńcowych.

6.22. Zależności między wskaźnikiem NWN, a wybranymi czynnikami wewnątrzszpitalnymi w obserwacji poszpitalnej 180 dniowej.

Metodą analizy jednoczynnikowej, proporcjonalnego modelu Coxa zbadałem zależności NWN w obserwacji 180 dniowej od czynników wewnątrzszpitalnych, takich jak: poziom mleczanów przy przyjęciu, poziom hsTpT, CK-MB, CK przy przyjęciu i max., zawał mięśnia serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI), nowo stwierdzony blok lewej i prawej odnogi pęczka Hisa (LBBB, RBBB), czas od pierwszego kontaktu medycznego do angioplastyki tętnic wieńcowych, świeże zamknięcie tętnicy wieńcowej, wielonaczyniową chorobą wieńcowa (MVD), skuteczna PCI, wstrząs kardiogenny w trakcie hospitalizacji, potrzebę zastosowania IABP, największą rejestrowaną frakcję wyrzutową lewej komory (EF), wystąpienie pneumonii, krwawienia, potrzebę przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (KKCz), wystąpienie niewydolności nerek (RF), poziom przesączania kłębuszkowego (GFR), wystąpienie udaru mózgu, wstrząsu septycznego, zastosowania stentu pokrytego lekiem antymitotycznym (DES) i użycia leku przeciwpłytkowego ticagreloru. Niższe ryzyko niekorzystnego wyniku neurologicznego w obserwacji 180- dniowej było związane z wyższą frakcją wyrzutową lewej komory w trakcie hospitalizacji, ze skuteczną PCI oraz wysokim poziomem GFR. Z kolei wyższe ryzyko niekorzystnego wyniku neurologicznego było związane z wystąpieniem wstrząsu kardiogennego w trakcie hospitalizacji, wyższym poziomem mleczanów przy przyjęciu, wyższym stężeniem wysokoczułej Troponiny T i CK-MB przy przyjęciu, maksymalnym stężeniem wysokoczułej Troponiny T i CK-MB, dłuższego czasu do wykonania PCI, zastosowaniu IABP, niewydolności nerek, wystąpieniem udaru mózgu w trakcie hospitalizacji oraz wstrząsu septycznego (Tabela 25).

Tabela 25. Ryzyko NWN w obserwacji 180 dniowej - analiza jednoczynnikowa

Ryzyko NWN w obserwacji 180 dniowej			
Zmienne	**HR**	**95% CI**	**P**
Lac level przy przyjęciu	1.124	1.037-1.218	0.004
hsTpT przy przyjęciu	1.388	1.045-1.845	0.024
CK-MB przy przyjęciu	1.005	1.001-1.008	0.010
hsTpT max	1.045	1.017-1.073	0.001
CK-MB max	1.001	1.000-1.002	0.029
LBBB	3.132	1.236-7.942	0.016
TT PCI	1.001	1.000-1.001	0.014
Skuteczna PCI	0.528	0.280-0.995	0.048
CS w trakcie hospitalizacji	2.953	1.637-5.327	<0.001
IABP	2.109	1.102-4.034	0.024
EF	0.969	0.950-0.988	0.002
RF	1.889	1.301-2.742	0.001
GFR	0.983	0.972-0.995	0.004
Udar mózgu	2.345	1.150-4.782	0.019
Wstrząs septyczny	2.024	1.053-3.890	0.034
KKCz	0.939	0.507-1.738	0.840

95%CI-95% przedział ufności; CK-MB-kinazy kreatynowej-izoenzymu MB; CS-wstrząs kardiogenny; EF-frakcja wyrzutowa; GFR-współczynnik przesączania kłębuszkowego; HR-ryzyko względne; hsTpT-wysokoczuła Troponina T; IABP-kontrapulsacja wewnątrzaortalna; KKCz-konieczność przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych; Lac-mleczany; LBBB-blok lewej odnogi pęczka Hisa; p-istotność statystyczna; skuteczna PCI-skuteczny zabieg przezskórnej angioplastyki tętnic wieńcowych; RF-niewydolność nerek; TT PCI-czas do przezskórnej angioplastyki tętnic wieńcowych.

6.23. Zmienne niezależne regulowane przez czynnik MTH, mający wpływ na zgon w obserwacji 30 dniowej.

Modelem wieloczynnikowej (wstecznej metody) regresji proporcjonalnego ryzyka Coxa regulowanego przez czynnik MTH zbadałem zmienne niezależne, które miały wpływ na ryzyko zgonu w czasie obserwacji 30 dniowej. Zastosowanie MTH było niezależnym czynnikiem zmniejszającym ryzyko zgonu w obserwacji 30 dniowej (95% CI 0.130-0.738; p=0.008; Tabela 26). Zachowany odruch źrenic na światło przy przyjęciu, również był niezależnym objawem związanym z mniejszym ryzykiem zgonu w obserwacji 30 dniowej (95% CI 0.043-0.270; p<0.001; Tabela 26). Przeciwnie zmienne, takie jak: płeć męska, cukrzyca w wywiadzie oraz niewydolność nerek w trakcie hospitalizacji były niezależnymi czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia zgonu w 30 dniowej obserwacji, Tabela 26.

Tabela 26. Ryzyko zgonu w obserwacji 30 dniowej-model wieloczynnikowego ryzyka Cox`a

Ryzyko zgonu w obserwacji 30 dniowej – model wieloczynnikowego ryzyka Cox`a			
Zmienne	**HR**	**95% CI**	**P**
Płeć męska	3.183	1.087-9.320	0.035
Cukrzyca typu 2	3.423	1.412-8.296	0.006
RF	3.016	1.696-5.363	<0.001
Zachowany odruch źrenic na światło	0.108	0.043-0.270	<0.001
MTH	0.310	0.130-0.738	0.008

95%CI-95% przedział ufności; HR-ryzyko względne; MTH-łagodna hypotermia terapeutyczna; p-istotność statystyczna; RF-niewydolność nerek;

6.24. Zmienne niezależne regulowane przez czynnik MTH, mający wpływ na zgon w obserwacji 180 dniowej.

Modelem wieloczynnikowej (wstecznej metody) regresji proporcjonalnego ryzyka Coxa regulowanego przez czynnik MTH zbadałem zmienne niezależne, które miały wpływ na ryzyko zgonu w czasie obserwacji 180 dniowej. Zastosowanie MTH było niezależnym czynnikiem zmniejszającym ryzyko zgonu w obserwacji 180 dniowej (95% CI 0.200-0.827; p=0.013; Tabela 27). Zachowany odruch źrenic na światło przy przyjęciu, również był niezależnym czynnikiem zmniejszającym ryzyko zgonu w obserwacji 180 dniowej (95% CI 0.062-0.278; p<0.001; Tabela 27). Przeciwnie zmienne, takie jak: płeć męska, cukrzyca w wywiadzie oraz niewydolność nerek w trakcie hospitalizacji były niezależnymi czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia zgonu w 180 dniowej obserwacji, Tabela 27.

Tabela 27. Ryzyko zgonu w obserwacji 180 dniowej-model wieloczynnikowego ryzyka Cox`a

Ryzyko zgonu w obserwacji 180 dniowej – model wieloczynnikowego ryzyka Cox`a			
Zmienne	**HR**	**95% CI**	**P**
Płeć męska	3.288	1.332-8.116	0.010
Cukrzyca typu 2	2.616	1.243-5.503	0.011
RF	2.828	1.685-4.746	<0.001
Zachowany odruch źrenic na światło	0.132	0.062-0.278	<0.001
MTH	0.407	0.200-0.827	0.013

95%CI-95% przedział ufności; HR-ryzyko względne; MTH-łagodna hypotermia terapeutyczna; p-istotność statystyczna; RF-niewydolność nerek;

6.25. Zmienne niezależne regulowane przez czynnik MTH, mający wpływ na wskaźnik NWN w obserwacji 30 dniowej.

Modelem wieloczynnikowej (wstecznej metody) regresji proporcjonalnego ryzyka Coxa regulowanego przez czynnik MTH zbadałem zmienne niezależne, które miały wpływ na ryzyko wskaźnika niekorzystnego wyniku neurologicznego w czasie obserwacji 30 dniowej. Zastosowanie MTH było niezależnym czynnikiem zmniejszającym ryzyko wskaźnika NWN w obserwacji 30 dniowej (95% CI 0.195-0.750; p=0.005; Tabela 28). Inne zmienne, takie jak zachowany odruch źrenic na światło przy przyjęciu, GCS >3 przy przyjęciu oraz PCI zakończona sukcesem były niezależnymi czynnikami zmniejszającymi ryzyko wskaźnika NWN w obserwacji 30 dniowej, Tabela 28. Przeciwnie zmienne, takie jak: płeć męska, cukrzyca w wywiadzie oraz niewydolność nerek w trakcie hospitalizacji były niezależnymi czynnikami zwiększającymi ryzyko wskaźnika NWN w 30 dniowej obserwacji, Tabela 28.

Tabela 28. Ryzyko NWN w obserwacji 30 dniowej – model wieloczynnikowego ryzyka Cox`a

Ryzyko NWN w obserwacji 30 dniowej – model wieloczynnikowego ryzyka Cox`a			
Zmienne	**HR**	**95% CI**	**P**
Płeć męska	2.466	1.104-5.509	0.028
Cukrzyca typu 2	2.703	1.264-5.780	0.010
Zachowany odruch źrenic na światło	0.324	0.161-0.652	0.002
GCS >3	0.716	0.545-0.940	0.016
Skuteczna PCI	0.437	0.210-0.907	0.026
RF	2.181	1.289-3.691	0.004
MTH	0.383	0.195-0.750	0.005

95%CI-95% przedział ufności; GCS-ang. Glasgow Coma Scale; HR-ryzyko względne; MTH-łagodna hypotermia terapeutyczna; p-istotność statystyczna; skuteczna PCI-skuteczny zabieg przezskórnej angioplastyki tętnic wieńcowych; RF-niewydolność nerek

6.26. Zmienne niezależne regulowane przez czynnik MTH, mający wpływ na wskaźnik NWN w obserwacji 180 dniowej.

Modelem wieloczynnikowej (wstecznej metody) regresji proporcjonalnego ryzyka Coxa regulowanego przez czynnik MTH zbadałem zmienne niezależne, które miały wpływ na ryzyko wskaźnika niekorzystnego wyniku neurologicznego w czasie obserwacji 180 dniowej. Zastosowanie MTH było niezależnym czynnikiem zmniejszającym ryzyko wskaźnika NWN w obserwacji 180 dniowej (95% CI 0.225-0.791; p=0.007; Tabela 29), a zachowany odruch źrenic na światło przy przyjęciu, również był niezależnym objawem związanym ze zmniejszonym ryzykiem wskaźnika NWN w obserwacji 180 dniowej (95% CI 0.115-0.436; p<0.001; Tabela 29). Przeciwnie zmienne, takie jak: płeć męska, cukrzyca w wywiadzie oraz niewydolność nerek w trakcie hospitalizacji były niezależnymi czynnikami zwiększającymi ryzyko wskaźnika NWN w 180 dniowej obserwacji, Tabela 29.

Tabela 29. Ryzyko NWN w obserwacji 180 dniowej-model wieloczynnikowego ryzyka Cox`a

Ryzyko NWN w obserwacji 180 dniowej – model wieloczynnikowego ryzyka Cox`a			
Zmienne	**HR**	**95% CI**	**P**
Płeć męska	2.308	1.062-5.017	0.035
Cukrzyca typu 2	2.590	1.366-4.913	0.004
RF	2.485	1.577-3.915	<0.001
Zachowany odruch źrenic na światło	0.224	0.115-0.436	<0.001
MTH	0.422	0.225-0.791	0.007

95%CI-95% przedział ufności; HR-ryzyko względne; MTH-łagodna hypotermia terapeutyczna; p-istotność statystyczna; RF-niewydolność nerek;

7. Dyskusja

W przeprowadzonym badaniu wykorzystałem wewnątrznaczyniowy system chłodzenia przy pomocy, którego kontrolowałem zarówno proces chłodzenia, jak i powolnego ogrzewania MTH [67, 68], co obecnie stało się standardem w leczeniu hypotermią. Jak dotąd tylko w nielicznych publikacjach dotyczących pacjentów po zatrzymaniu krążenia, udało się potwierdzić korzystny wpływ zastosowania MTH na poprawę przeżycia oraz wskaźnik korzystnego wyniku neurologicznego [24, 25].

W przeprowadzonej przeze mnie analizie w jedno- oraz wieloczynnikowych modelach ryzyka Coxa, rokowanie neurologiczne u chorych po NZK zależało od mechanizmu zatrzymania krążenia, obecności i interwencji RKO przez świadków zdarzenia, czasu przywrócenia spontanicznego krążenia (ROSC), braku objawów wstrząsu oraz od zastosowania skutecznej PCI uzupełnionej hypotermią i prawidłowej funkcji nerek.

Hypotermia terapeutyczna:

Zastosowanie MTH miało korzystny wpływ na poprawę rokowania 30 dniowego, a w obserwacji 6 miesięcznej poprawę przeżycia ze wskaźnikiem korzystnego wyniku neurologicznego sięgającą 48% w grupie MTH vs 43% w grupie kontrolnej; p=0.682, co było zgodne z wcześniej publikowanymi obserwacjami: Zimmermanna i wsp. [69], który stwierdził wskaźnik KWN, definiowany w ten sam sposób jak w mojej pracy, na poziomie 50% w grupie po zastosowaniu MTH w porównaniu do 16.7% w grupie kontrolnej (p=0.03); Knafela i wsp. [70], który stosował hypotermię za pomocą zewnętrznego obkładania lodem u 40 pacjentów ze STEMI po OHCA, uzyskując wewnątrzszpitalne przeżycie ze wskaźnikiem KWN na poziomie 55% w grupie MTH vs 16% w grupie kontrolnej oraz Holzera i wsp. [53], który również stwierdził 53% wskaźnik KWN w obserwacji 30 dniowej w opisywanej

przez siebie grupie. Dane z dwóch dużych wieloośrodkowych, randomizowanych badań z udziałem chorych po nagłym zatrzymaniu krążenia w mechanizmie VT, wykazały 30 dniowe przeżycie ze wskaźnikiem KWN między grupą MTH vs grupą kontrolną, na poziomie odpowiednio 55% vs 39% i 49% vs 26% [24, 25]. W następstwie dwóch ostatnich publikacji, stosowanie MTH u pacjentów po nagłym zatrzymaniu krążenia uzyskało zalecenia w wytycznych ERC z 2010 r. [29] i AHA (ang. American Heart Associatation) z 2010 r. [71]. W niedawno opublikowanym randomizowanym badaniu, Nielsen i wsp. [72] wykazali, że u 950 pacjentów po pozaszpitalnym zatrzymaniu krążenia, obniżenie temperatury ciała do 33˚C jest tak samo bezpieczne jak do 36˚C i pozwala na uzyskanie podobnych korzyści z punktu widzenia poprawy funkcji neurologicznych [24, 25]. Nowe wytyczne ILCOR zalecają obie terapie - MTH lub TTM (ang. Targeted Temperature Management) zgodnie z lokalnymi protokołamiu nieprzytomnych pacjentów po pozaszpitalnym NZK pochodzenia sercowego.

Hypotermia terapeutyczna i angioplastyka wieńcowa

W oparciu o wyniki analizy wieloczynnikowej modelu ryzyka Coxa, zastosowanie łagodnej hypotermii terapeutycznej oraz skuteczny zabieg pierwotnej angioplastyki wieńcowej były niezależnymi czynnikami uzyskania korzystnego wyniku neurologicznego w grupie pacjentów z GCS >3 z zachowanym odruchem źrenicy na światło przed zabiegiem w obserwacji 30 dniowej, co było zgodne z poprzednimi doniesieniami [18, 73-78]. Co istotne, w obu badaniach na podstawie, których MTH została uznana za obowiązujący standard leczenia (od 2003 roku), angioplastykę wieńcową wykonano u jedynie dwóch pacjentów [24, 25]. Dopiero w badaniach publikowanych po 2007 roku pacjenci, u których stosowano MTH, leczeni byli pierwotną angioplastyką wieńcową [47, 69, 70, 79, 80]. W prezentowanej grupie, skuteczny zabieg pierwotnej angioplastyki wieńcowej był związany z poprawą przeżycia wewnątrzszpitalnego zarówno u pacjentów z NSTEMI, jak i ze STEMI, co różniło się od wyników przedstawianych przez Anyfantakisa i wsp., który w grupie 72 pacjentów zaobserwował korzyść związaną z poprawą przeżycia tylko u pacjentów ze STEMI [81]. Były one jednak zgodne z obserwacją Dumasa i wsp. [75], gdzie wśród 714 pacjentów, korzyść wczesnej rewaskularyzacji odnosili wszyscy pacjenci bez względu na rodzaj zmian niedokrwiennych w zapisie EKG przed zabiegiem PCI. Co istotne, wcześniejsze rozpoznanie choroby wieńcowej lub obecność typowego uniesienia odcinka ST mogło być nieobecne u nawet do 57% pacjentów po OHCA, u których późniejsza koronarografia ujawniła obecność przewężeń w tętnicach wieńcowych, potencjalnie mogących być przyczyną zatrzymania krążenia [76, 82]. Ze względu na dużą zmienność przeżywalności pacjentów przyjmowanych do szpitala po OHCA, jednym z kluczowych czynników wpływających na ich rokowanie okazuje się być wewnątrzszpitalna opieka poresuscytacyjna zogniskowana na wczesnym

wdrożeniu leczenia interwencyjnego, zastosowaniu hypotermii oraz monitorowania hemodynamicznego, poziomu glukozy we krwi, trybu wentylacji i opanowywaniu drgawek [47, 75, 83]. Analiza jednoczynnikowa przeżycia w obserwacji 180 dniowej wskazuje na to, że uzyskanie optymalnego wyniku pierwotnej angioplastyki tętnic wieńcowych (pPCI) u pacjentów po OHCA poddanych MTH, zredukowało ryzyko zgonu wewnątrzszpitalnego o 57% (HR 0.435, 95% CI 0.221-0.856, p=0.016), co jest zgodne z wcześniejszymi doniesieniami, które wskazują, że wczesna i skuteczna strategia inwazyjna, jako podstawowy element łańcucha przeżycia u zresuscytowanych pacjentów po pozaszpitalnym nagłym zatrzymaniu krążenia obok zastosowanej hypotermii terapeutycznej są niezależnymi predyktorami przeżycia i korzystnego rokowania neurologicznego [74, 75, 80, 84]. Możliwym mechanizmem poprawiającym rokowanie neurologiczne w tej grupie pacjentów może być poprawa kurczliwości serca, wynikająca ze skutecznej rewaskularyzacji podczas zabiegu pierwotnej PCI, co poprzez stabilizację warunków hemodynamicznych może korzystnie wpływać na poprawę krążenia mózgowego.

Mechanizm zatrzymania krążenia

U pacjentów po OHCA, u których w pierwszym wykonanym EKG stwierdzono rytm defibrylacyjny (VF/VT), zarówno ryzyko zgonu, jak i ryzyko wskaźnika niekorzystnego wyniku neurologicznego były niższe niż w przypadku rytmu niedefibrylacyjnego w obserwacji 180 dniowej, odpowiednio (dla zgonu - HR 0.294, 95% CI 0.152-0.571, p<0.001) i (dla wskaźnika NWN - HR 0.386, 95% CI 0.205-0.727, p=0.003). Dane te są zgodne z dotychczas opublikowanymi badaniami [9, 85-88], których wyniki w większości przypadków wskazują na poprawę wskaźnika KWN u pacjentów, u których pierwszym rytmem zapisanym po OHCA było migotanie komór, w porównaniu do tych z rytmami niedefibrylacyjnymi [24, 25, 70, 89, 90]. W badaniu Dumasa i wsp. [91] zastosowanie MTH u pacjentów z rytmem ASY/PEA, nie było związane z uzyskaniem wskaźnika korzystnego wyniku neurologicznego przy wypisie ze szpitala (15% grupa MTH vs 17% grupa bez MTH, p=0.48 ze skorygowanym OR, 0.71; 95% CI 0.37-1.36, p=0.30), w przeciwieństwie do wyników badania Lundbye, w którym zastosowanie MTH w sposób znamienny zwiększało prawdopodobieństwo wskaźnika KWN (29% grupa z MTH vs 13% grupa bez MTH; p=0.021 z OR 4.35; 95% CI 1.10-17.24 p=0.04) [92]. Odmienne wyniki w rokowaniu neurologicznym między badaniem Dumas`a i Lundbye`a mogły wynikać z różnych czasów uzyskania docelowej temperatury ciała, odpowiednio 522.6 minuty i 240 minuty. Jednak w badaniu Lundbye, w metodyce podano jedynie czasowy cel osiągniecia docelowej temperatury, a nie uzyskany dokładny czas schładzania chorych do temperatury 32-34°C. Wg Sandroniego i wsp.[93] stosowanie łagodnej hypotermii terapeutycznej przez 24 godziny u pacjentów po NZK w mechanizmie innym niż VF/VT było związane z 15 procentową redukcją śmiertelności wewnątrzszpitalnej przy minimalnej, choć znamiennej statystycznie poprawie rokowania neurologicznego przy wypisie ze szpitala. Jednak wyniki tego

badania należy traktować z ostrożnością, gdyż pierwotnie nie zostało ono zaprojektowane do oceny wpływu rytmów innych niż VF/VT na rokowanie u pacjentów z MTH. Jak dotąd nie przeprowadzono randomizowanego badania, które pomogłoby jednoznacznie rozstrzygnąć zależność pomiędzy rodzajem pierwszego zarejestrowanego rytmu u pacjentów z MTH po OHCA, a ich rokowaniem. Takie próby zostały podjęte w aktualnie trwającym wieloośrodkowym, zaślepionym badaniu HYPERION, w którym chorzy po nagłym zatrzymaniu krążenia w mechanizmie ASY/PEA są losowo przydzielani do grupy z utrzymywaniem temperatury ciała między 32.5°C, a 33.5°C (hypotermia terapeutyczna) lub drugiej grupy z docelową temperaturą ciała między 36.5°C, a 37.5 ° C (normoterapia) przez 24 godziny.

Wstrząs kardiogenny i OHCA

Wobec braku wystarczającej ilości danych na temat zastosowania MTH u pacjentów po OHCA w stanie wstrząsu kardiogennego spowodowanego ostrym zawałem serca oraz niejednoznacznych zaleceń dotyczących tego zagadnienia w wytycznych ERC z 2010 r., zastosowanie MTH u pacjentów ze wstrząsem kardiogennym wciąż jest przedmiotem dyskusji. W oparciu o dostępne w literaturze dane, nie uzyskano konsensusu określającego czas rozpoczęcia hypotermii u pacjentów w stanie wstrząsu kardiogennego [29]. W dwóch randomizowanych badaniach zapoczątkowujących powszechne stosowanie MTH, schładzanie pacjentów metodą obkładania lodem rozpoczynano niezwłocznie po ROSC, uzyskując temperaturę docelową odpowiednio po 2 h [25] i 8 h [24] i wykazując lepsze wyniki neurologiczne w grupie z zastosowaną hypotermią, niż u chorych poddanych standardowej terapii bez MTH. W obu przypadkach, u pacjentów u których rozpoznano OZW jako przyczynę OHCA, nie wykonywano rutynowej diagnostyki inwazyjnej. W późniejszych badaniach, na opóźnienie czasu indukcji hypotermii nawet od 400 do 600 minut [47, 70, 79], miało wpływ rutynowe wykonywanie zabiegów pierwotnej angioplastyki wieńcowej. W badaniach Wolfruma [80], i Holzera [53], gdzie MTH osiągana była poprzez schładzanie wewnątrznaczyniowe rozpoczynane przed zabiegiem pPCI, średni czas uzyskania temperatury docelowej (32-34°C) wynosił odpowiednio 175 i 253 (IQR 170 - 345) minuty. W omawianej przeze mnie grupie, rozpoczęcie schładzania u pacjentów w stanie wstrząsu kardiogennego (31%) było równoczesne z rozpoczęciem zabiegu angioplastyki wieńcowej, ze średnim czasem uzyskania temperatury ciała 34°C 144 ± 101 minuty, a w czasie 192 (IQR 125-291) minut uzyskano temperaturę ciała 33°C. Wolff potwierdził zależność pomiędzy krótszym czasem osiągnięcia docelowej temperatury MTH uzyskiwanej schładzaniem wewnątrznaczyniowym, a poprawą

rokowania neurologicznego [94]. Z kolei Sendelbach zwrócił uwagę na trend w kierunku pogorszenia wskaźnika KWN wraz z każdym 30 minutowym opóźnieniem osiągnięcia docelowej temperatury MTH, zależność ta jednak nie osiągnęła znamienności statystycznej [95]. Natomiast w badaniu Permana, 321 pacjentów poddano MTH metodą zewnętrzną. Bardzo krótki czas (<120 minut) uzyskania docelowej temperatury 33°C wiązał się z pogorszeniem rokowania neurologicznego (32.5% chorzy ze wskaźnikiem NWN vs 15.6% chorych ze wskaźnikiem KWN; p=0.003), a wydłużony czas (> 300 minut) z poprawą rokowania neurologicznego (35.6% chorzy ze wskaźnikiem NWN vs 18.9% chorych ze wskaźnikiem KWN; p=0.002), co autorzy badania tłumaczą słabszą podatnością na schładzanie (lepszą kontrolą termoregulacji przez CSN w odpowiedzi na bodziec zimna) u pacjentów z mniej rozległym zakresem uszkodzenia neurologicznego, a przez to lepiej rokujących. Dodatkowo, w prospektywnym, obserwacyjnym badaniu Nielsena [96], do którego włączono 986 pacjentów po OHCA, u których zastosowano MTH, wykazano brak istotnego związku między czasem uzyskania docelowej temperatury (32-34°C), a wynikiem neurologicznym (p=0.91). Przedstawione wyżej wyniki mogą wskazywać na to, że poza szybkością schładzania, na rokowanie neurologiczne mają wpływ takie parametry jak odpowiednia opieka poresuscytacyjna w warunkach oddziału intensywnego nadzoru kardiologicznego, ze szczególnym zwróceniem uwagi na wystąpienie niepożądanych skutków MTH, do których mogą zaliczać się dreszcze, zaburzenia wodno-elektrolitowe, zaburzenia gospodarki węglowodanowej oraz unikanie „efektu z odbicia" związanego ze zbyt szybkim ogrzewaniem. Wg niektórych autorówzbyt szybkie ogrzewanie ciała pacjenta może prowadzić do zmniejszenia lub utraty efektu ochronnego hypotermii terapeutycznej [97, 98]. W oparciu o najnowsze metaanalizy [99, 100], autorzy wykazali, że za korzystny efekt hypotermii odpowiada

brak szybkiego wzrostu temperatury w trakcie ogrzewania. Wydaje się więc, że stopniowe ogrzewanie z kontrolowanym tempem oraz zapobieganie występowania hipertermii z odbicia stanowi kluczowy etap leczenia pacjentów po nagłym zatrzymaniu krążenia, u których zastosowano MTH/TTM. Pacjenci po OHCA w sposób szczególny są podatni na wystąpienie objawów niestabilności hemodynamicznej, aż do pełnoobjawowego wstrząsu kardiogennego, co jest związane ze zjawiskiem poreanimacyjnego uszkodzenia miokardium [101-103]. W mojej obserwacji, max. wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) w grupie z MTH (n=42) były wyższe niż w grupie kontrolnej (n=53) i wynosiły odpowiednio 42±15% i 36±15%, jednak różnica pomiędzy nimi nie osiągnęła znamienności statystycznej (p=0.062). Stosowanie MTH w analizowanej przeze mnie grupie nie wiązało się z częstszym występowaniem objawów wstrząsu kardiogennego, a ocena podstawowych parametrów hemodynamicznych wykluczyła wpływ hypotermii na obniżenie ciśnienia tętniczego krwi (skurczowego, rozkurczowego i średniego), potwierdzając bezpieczeństwo tej terapii, co było zgodne z badaniem grupy z Goettingen przeprowadzonym na 200 kolejnych pacjentach po OHCA, gdzie LVEF przy przyjęciu do szpitala, wynosiła średnio 32.6 ± 1.2% [101], a zastosowanie MTH miało wpływ na stabilizację hemodynamiczną poprzez poprawę kurczliwości lewej komory w porównaniu do grupy kontrolnej. W dwóch badaniach klinicznych opisujących pacjentów po OHCA w stanie wstrząsu kardiogennego spowodowanego ostrym zawałem serca leczonych interwencyjnie, potwierdzono zwiększony inotropizm po zastosowaniu MTH wewnątrznaczyniowej w obu badaniach z jednoczesnym zmniejszeniem zapotrzebowania na podawane aminy katecholowe. Jednak wpływ zastosowania MTH na rokowanie w tych badaniach nie został określony [104, 105]. Co istotne, kolejne publikacje potwierdzają zwiększone prawdopodobieństwo korzystnego wyniku

neurologicznego u pacjentów z cechami wstrząsu kardiogennego po OHCA, u których zastosowano MTH. Badania te jednoznacznie wykluczają wstrząs kardiogenny, jako przeciwwskazanie do stosowania MTH w tej grupie chorych [80, 101, 104, 106, 107]. W oparciu o przedstawione dane można stwierdzić, że zastosowanie metody schładzania wewnątrznaczyniowego poprzedzona wlewem ochłodzonej soli fizjologicznej u pacjentów po OHCA, w stanie wstrząsu kardiogennego spowodowanego ostrym zawałem mięśnia sercowego jest metodą bezpieczną. Jej wykorzystanie pozwala na dobrą kontrolę zarówno procesu schładzania, jak również ogrzewania pacjenta. Dzięki stosowanemu przez nas równoczesnemu indukowaniu MTH z przygotowywaniem pacjenta do zabiegu PCI, nie wpływa w istotny sposób na wydłużenie czasu od przyjęcia chorego do szpitala do pierwszej inflacji balonu.

Inne czynniki rokowania neurologicznego

W omawianym badaniu, w oparciu o wyniki analizy jednoczynnikowej u pacjentów po OHCA, wraz ze wzrostem czasu do ROSC, wzrastało zarówno ryzyko zgonu, jak również ryzyko wskaźnika niekorzystnego wyniku neurologicznego (dla zgonu - HR 1.025, 95% CI 1.012-1.039, p<0.001) i (dla wskaźnika NWN - HR 1.022, 95% CI 1.009-1.035, p=0.001), a średni czas do ROSC wynosił 24 min z przeżyciem wewnątrzszpitalnym 79% i wskaźnikiem KWN 40%. Wyniki te były zgodne z uzyskanymi w innych badaniach, wskazującymi na prawdopodobieństwo poprawy rokowania neurologicznego w zależności od skrócenia czasu do powrotu spontanicznego krążenia [78, 89, 108]. W badaniu Oddo i wsp., czas uzyskania powrotu spontanicznego krążenia poniżej 25 min, u pacjentów po OHCA leczonych MTH, był związany z wyższym prawdopodobieństwem przeżycia wewnątrzszpitalnego, wynoszącym 65.7% ze wskaźnikiem KWN 58 % [109]. W dwóch kolejnych badaniach Aguila [108] i Belliard`a [89], wykazano istotny związek czasu do ROSC <20 min z poprawą przeżycia (w obu grupach wynosiło 56%) do wypisu ze szpitala u chorych po OHCA poddanych MTH. Ponadto w badaniu Aguila, wskaźnik KWN uzyskało 41% pacjentów z grupy MTH [108].

Kolejnym czynnikiem wpływającym na rokowanie neurologiczne, będącym markerem odpowiedzi ustroju na globalne niedotlenienie tkankowe, była wartość poziomu mleczanów przy przyjęciu do szpitala u pacjentów po OHCA (LAC_{hosp}). Kwasica mleczanowa powszechna u pacjentów po zatrzymaniu krążenia jest zwykle spowodowana upośledzoną perfuzją na poziomie tkankowym wynikającą z niedostatecznego wyrównania zapotrzebowania metabolicznego. Kwas mlekowy to produkt uboczn metabolizmu beztlenowego procesu glikolizy, często uważany za wskaźnik hipoksji tkanek. Autorzy jednego z badań dotyczącego pacjentów po OHCA,

[110] stwierdzili obecność silnej korelacji pomiędzy wartością poziomu mleczanów w surowicy przy przyjęciu do szpitala, a czasem uzyskania ROSC. Wskaźnik niekorzystnego wyniku neurologicznego zależał bezpośrednio od jakości wczesnej resuscytacji krążeniowo-oddechowej w odnisieniu do wartości mleczanów jako markera poziomu globalnego niedotlenienia na poziomie tkankowym. W przeprowadzonej przeze mnie analizie jednoczynnikowej, ryzyko wskaźnika niekorzystnego wyniku neurologicznego oraz ryzyko zgonu, zwiększało się wraz ze wzrostem wartości mleczanów u chorych z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym OHCA (dla zgonu - HR 1.155, 95% CI 1.059-1.259, p=0.001) i (dla wskaźnika NWN - HR 1.124, 95% CI 1.037-1.218, p=0.004). W badaniu Althooda i wsp. [110], zwiększone prawdopodobieństwo wskaźnika korzystnego wyniku neurologicznego obserwowano w grupie pacjentów, u których wartości LAC_{hosp} wynosiły średnio 4.0 ± 4.6 [mmol/l], natomiast w przypadku złego rokowania wartość ta wzrastała średnio do 7.3 ± 4.1 [mmol/l], (p=0.024). W mojej obserwacji, wartości LAC_{hosp} u pacjentów z MTH i bez MTH wynosiły odpowiednio 4.0 (3.0-6.7) mmol/l vs 4.6 (3.1-7.8) mmol/l i nie różniły się znamiennie pomiędzy obiema grupami (p=0.427). Również w czasie 12-24 godz. od PCI nie obserwowałem istotnej różnicy między grupami MTH i bez MTH, odpowiednio 1.6 (1.2-2.5) mmol/l vs 1.6 (1.3-2.2) mmol/l, p=0.609. Podobne obserwacje przedstawił Bernard [25] w swoim badaniu, w którym stężenie mleczanów przy przyjęciu wynosiło 8.3 (2.2-14.9) mmol/l w grupie MTH vs 7.5 (2-14) mmol/l w grupie kontrolnej, p=0.75, a w czasie 12 godz. od przyjęcia do szpitala 4.4 (1-11.1) mmol/l w grupie MTH vs 3.5 (1-12.4) mmol/l w grupie kontrolnej, p=0.67. W innym badaniu Zobel [105], również wykazał istotny spadek stężenia mleczanów w czasie pierwszych 24 godzin od przyjęcia do szpitala z istotną różnicą w stężeniu mleczanów między grupą MTH, a grupą kontrolną,

odpowiednio (1.7 ± 0.29 vs 3.6 ± 0.66 [mmol/l]; p=0.03) w czasie 14 godzin od przyjęcia. Przedstawione powyższe wyniki sugerują, że stężenie mleczanów u pacjentów po OHCA w warunkach MTH jest porównywalne do wyników chorych w normotermii potwierdzając tym samym bezpieczeństwo stosowania hypotermii, a łagodna kwasica wynikająca z zastosowania MTH nie wymaga leczenia, co jest zgodne z wcześniejszymi obserwacjami [97].

Innymi czynnikami, które poprawiły rokowanie neurologiczne u pacjentów po OHCA, była wyższa punktacja wg skali GCS i zachowanie odruchu źrenic na światło przy przyjęciu do szpitala. W oparciu o przeprowadzoną analizę jednoczynnikową, wykazałem, że stan neurologiczny oceniany wg skali GCS na >3 punkty, zmniejsza ryzyko zgonu o 49% (HR 0.506, 95% CI 0.325-0.787, p=0.003) oraz redukuje ryzyko wskaźnika niekorzystnego wyniku neurologicznego o 52% (HR 0.484, 95% CI 0.324-0.723, p<0.001) w obserwacji 180 dniowej. Podobne wyniki obserwowałem również dla zachowanego odruchu źrenic na światło przy przyjęciu pacjenta do szpitala, którego obecność wiązała się odpowiednio z redukcją ryzyka zgonu o 76% (HR 0.240, 95% CI 0.128-0.449, p<0.001) i ryzyka wskaźnika niekorzystnego wyniku neurologicznego o 63% (HR 0.371, 95% CI 0.212-0.649, p=0.001) w obserwacji 180 dniowej. Zbliżone wyniki przedstawiono w innych badaniach [78, 111-113], w których większość wskazuje na poprawę rokowania neurologicznego u pacjentów z wyższą punktacją stanu neurologicznego wg GCS oraz zachowanym odruchem źrenic na światło przy przyjęciu do szpitala. W omawianym badaniu stan neurologiczny pacjentów przy przyjęciu oceniany wg skali GCS wynosił 4.1 ± 1.3 dla grupy MTH vs 4.4 ± 1.7 dla grupy kontrolnej, p=0.505, a stan neurologiczny w obserwacji 180 dniowej oceniany wg klasyfikacji Cerebral Performance Cathegory dla CPC 1 i 2 (wskaźnik korzystnego wyniku neurologicznego)

wynosił 48% dla grupy MTH vs 43% dla grupy kontrolnej, p=0.681. W badaniu Knafeljego u 72 pacjentów ze STEMI powikłanym OHCA leczonych MTH i pPCI, stan neurologiczny chorych przy przyjęciu wg skali GCS wynosił 3.4 ± 1.4 dla grupy MTH vs 3.4 ± 1.0 dla grupy kontrolnej bez MTH, p=0.99, a w obserwacji 6 miesięcznej dla CPC 1-2 wynosił 53% dla grupy MTH vs 19% dla grupy kontrolnej bez MTH, p=0.007 [70]. Brak istotności statystycznej dla wskaźnika KWN w obserwacji 180 dniowej w przedstawionym badaniu mógł być związany z wysokim odsetkiem chorych, którzy uzyskali wskaźnik KWN w grupie kontrolnej. Na tą różnicę mógł mieć wpływ wyższy wyjściowy stan neurologiczny pacjentów (GCS 4.3 ± 1.8) z przedstawionego badania, u których nie zastosowano MTH w porównaniu do (GCS 3.4 ± 1.0) chorych z grupy kontrolnej z badania Knafeljego. W oparciu o wyniki analizy wieloczynnikowej modelu proporcjonalnego ryzyka Cox`a w obserwacji 30 dniowej, wykazałem że stan neurologiczny oceniany w skali GCS >3 punktów był niezależnym czynnikiem wskaźnika korzystnego wyniku neurologicznego, skojarzonego z MTH. Podobne obserwacje na grupie 933 pacjentów po OHCA przedstawił Martinell, w których parametr GCS (z jedynie 1 punktem uzyskanym za reakcję ruchową) był niezależnym predyktorem wskaźnika niekorzystnego wyniku neurologicznego w obserwacji 6 miesięcznej [78]. Jednak część pacjentów zresuscytowanych po NZK w trakcie transportu do szpitala, otrzymująca standardowo terapię sedującą celem prawidłowego prowadzenia wentylacji mechanicznej, może powodować zafałszowanie oceny neurologicznej i jej wpływu na dalsze rokowanie.

Niewydolność nerek

Analiza wieloczynnikowa modelu proporcjonalnego ryzyka Cox`a wykazała, że niewydolność nerek regulowana przez MTH, była niezależnym czynnikiem zwiększającym ryzyko zgonu i uzyskania niekorzystnego wyniku neurologicznego. Niewydolność nerek jest raportowana u około 50% pacjentów po zatrzymaniu krążenia, szczególnie u pacjentów z wcześniej rozpoznaną niewydolnością nerek, zaawansowanym wiekiem, długim czasem reanimacji oraz u pacjentów w stanie wstrząsu kardiogennego [114-117]. Podobnie jak w przedstawianej obserwacji, ciężka ostra niewydolność nerek miała wpływ na pogorszenie przeżycia w jednym badaniu [114]. Jednak w dwóch innych badaniach, w których nie u wszystkich pacjentów zastosowano MTH, niewydolność nerek (RF) nie oddziaływała ani na śmiertelność, ani na korzystny wynik neurologiczny [115-117]. Co wydaje się istotne, określenie wpływu ostrego uszkodzenia nerek per se jako niezależnego czynnika determinującego rokowanie jest bardzo utrudnione, w przypadku nieodwracalnego uszkodzenia centralnego systemu nerwowego, w tej grupie chorych. Na podstawie przeprowadzonych analiz podstawowych badań laboratoryjnych obserwowałem trend poprawy parametrów nerkowych (wzrost poziomu GFR) w okresie 12-24 godzin od PCI dla grupy chorych leczonych MTH w porównaniu do grupy kontrolnej (obniżenie poziomu GFR; p=0.177). Wynik nefroprotekcyjnego działania MTH poprzez zwiększenie przesączania kłębuszkowego zaobserwowali Zeiner i wsp. [118], jednak z opóźnioną poprawą czynności nerek w ciągu 24 godziny od zastosowania MTH. Hasslacher i wsp. [119] potwierdzili, że MTH wydaje się mieć ochronny wpływ na rozwój ostrego uszkodzenia nerek zwłaszcza u pacjentów ze złym wynikiem neurologicznym.

Duże powikłania krwotoczne i konieczność przetaczania Koncentratu Krwinek Czerwonych

Zastosowanie MTH wiąże się z zarówno ze zwiększonym ryzykiem powikłań zakrzepowych, jak i krwotocznych. Pacjenci, u których stosowano MTH byli narażeni na zwiększone niebezpieczeństwo krwawienia w porównaniu do grupy kontrolnej (zakwalifikowane, jako umiarkowane krwawienie w zastosowanej w badaniu klasyfikacji GUSTO) i związaną z tym konieczność przetoczenia KKCz, odpowiednio 38% w grupie MTH i 14% (p=0.008) w grupie kontrolnej. W badaniu Wolfruma i wsp. [80], do którego włączano pacjentów po OHCA, ze STEMI leczonym interwencyjnie, krwawienie wymagające przetoczeń krwi wystąpiło w grupie MTH u 38% w porównaniu do 4% (p=0.04) w grupie kontrolnej. U podobnej populacji w badaniu Zimmermanna i wsp. [69] odsetek krwawień w obu grupach wynosił odpowiednio 29% w grupie z MTH vs 25% (p=1.0) w grupie kontrolnej. W obserwacji grupy Sabate [120] u pacjentów leczonych interwencyjnie porównywano bezpieczeństwo stosowania ticagreloru vs klopidogrelu stwierdzając odsetek krwawień w grupie MTH, u której podawano ticagrelor na poziomie 25%, a dużych krwawień (w klasyfikacji BARC - ang. Bleeding Academic Research Consortium 3 lub 5) na poziomie 12.5%. Dla chorych otrzymujących klopidogrel odsetek krwawień był na poziomie prawie 29% (p=0.645), a dużych krwawień (BARC 3 lub 5) na poziomie ponad 11% (p=0.685). W oparciu o analizę własnych danych, w grupie MTH rejestrowałem większą częstość umiarkowanych krwawień według zastosowanej klasyfikacji GUSTO dla chorych otrzymujących ticagrelor na poziomie 43%, a dla klopidogrelu 32% (p=0.530). Powikłania krwotoczne w klasyfikacji BARC 3a - 3c odpowiadają ciężkim i umiarkowanym krwawieniom według klasyfikacji GUSTO, a BARC 5a lub 5b zdefiniowane są jako prawdopodobne lub definitywne krwawienia śmiertelne, których

w badanej grupie nie rejestrowałem. W rejestrze ISAR- SHOCK obejmującym 145 pacjentów z ostrym zawałem serca leczonych interwencyjnie, wśród których u 44% zastosowano MTH, odsetek poważnych powikłań krwotocznych ocenianych, jako duże wg skali TIMI (major bleedings) w grupie z MTH wynosił 25%, a małych krwawień (minor bleedings) 17% [121]. W wieloośrodkowym rejestrze opracowanym przez Nielsena, odsetek krwawień wymagających transfuzji był znacznie niższy niż w moim badaniu i wynosił średnio u wszystkich pacjentów 4% [96]. Analizując przytoczone obserwacje, na odsetek krwawień i związaną z tym konieczność przetaczania KKCz (umiarkowane krwawienia w zastosowanej klasyfikacji GUSTO), wpływać mogło bezpośrednio wykonanie zabiegów pierwotnej angioplastyki wieńcowej per se (powikłania miejscowe, perforacja tętnicy etc.) oraz okołozabiegowa utrata krwi (podczas pPCI) [122]. Innym przyczynami zwiększającymi ryzyko krwawień były konieczności okołozabiegowego podania heparyny, założenia sądy dożołądkowej w celu podania leków przeciwpłytkowych (krwawienie z nosogardzieli) oraz kontynuacja leczenia podwójną terapią przeciwpłytkową. Rejestr opracowany przez Nielsena w znacznej większości opisuje grupę pacjentów włączonych do badań dotyczących MTH, przed powszechnym wprowadzeniem leczenia interwencyjnego. Jednak w grupie leczonej interwencyjnie autorzy rejestru odnotowali znaczący wzrost odsetka krwawienia, który w grupie MTH leczonej interwencyjnie wyniósł 6.2% w porównaniu do 2.8% (p=0.02) w grupie kontrolnej [96]. Dodatkowym elementem mogącym mieć wpływ na zwiększenie ilości krwawień może być addytywny efekt skrócenia czasu opóźnienia włączenia MTH (door to MTH), leczenia interwencyjnego i chłodzenia wewnątrznaczyniowego systemem Coolgard poprzedzanego szybką infuzją schłodzonej soli fizjologicznej. Osiągnięcie docelowej temperatury 34°C, (w moim badaniu wynosiło 154 min), w badaniu Wolfruma [80] 175 min, w porównaniu do

średniego czasu osiągania docelowej temperatury w przypadku chłodzenia zewnętrznego 180 - 360 minut we wcześniejszych badaniach [24, 25, 72], może zwiększać ryzyko powikłań miejscowych okołozabiegowych, usposabiać do krwawień z przewodu pokarmowego (jeszcze działa heparyna, a już rozpoczyna się koagulopatia wynikająca z hypotermii). W przedstawianej grupie w ani jednym przypadku krwawienie nie doprowadziło do bezpośredniego zagrożenia życia. Krwawienia najczęściej dotyczyły miejsc wkłucia. Zwiększona konieczność transfuzji w grupie z zastosowaniem MTH nie wynikała też z protokołu badania. Krew do badań w obu badanych grupach pobierana była w podobnych ilościach. W oparciu o przeprowadzone analizy podstawowych badań laboratoryjnych krwi, możliwe było wykazanie wpływu MTH na prawdopodobieństwo obniżenia podstawowych parametrów morfotycznych krwi (stężenie Hb, RBCs i poziomu Hct). W trakcie hospitalizacji widoczna była również tendencja do spadku ilości płytek krwi w grupiez zastosowaną MTH, co mogło być przyczyną powikłań krwotocznych. Tendencję do trombocytopenii wywołanej MTH próbuje się wyjaśnić: 1) Zmniejszeniem czynności szpiku kostnego wywołanego bodźcem zimna [123]. 2) Zjawiskiem marginacji płytek i tworzeniem się agregatów płytkowych lub agregatów płytowo-leukocytowych, które mogą zależeć od stopnia i czasu trwania hypotermii lub sekwestracji w śledzionie i wątrobie [124-126]. 3) Okołozabiegową utratą płytek krwi.

Innymi przyczynami powikłań krwotocznych w odpowiedzi na bodziec zimna obok trombocytopenii i zaburzeń czynności płytek krwi, mogło być zjawisko wcześniej wielokrotnie opisywane, polegające na ingerencji MTH w kaskadę enzymatyczną krzepnięcia i aktywację fibrynolizy [97]. Powikłania krwotoczne stanowią istotne czynniki ryzyka zgonu u chorych po PCI [127]. Zwiększona ilość krwawień w moim badaniu w grupie pacjentów z MTH nie miała przełożenia na wynik neurologiczny

w obserwacji odległej, co potwierdziłem za pomocą analizy jednoczynnikowej proporcjonalnego modelu ryzyka Coxa. Podobne obserwacje zwiększonej częstości krwawień na poziomie 43.6% po zastosowaniu wewnątrznaczyniowej MTH przedstawił Pittl [128], z zastosowaniem powierzchniowego systemu chłodzenia 17.9% (p=0.03), natomiast Holzer [53] udowodnił brak różnic w ilości powikłań krwotocznych po zastosowaniu wewnątrznaczyniowej MTH (26%) w stosunku do grupy kontrolnej (26%) z poprawą przeżycia z korzystnym wynikiem neurologicznym na korzyść grupy MTH (53% vs 34%, p<0.001).

Zakrzepica w stencie

Odpowiedź płytek krwi na leki przeciwpłytkowe w warunkach obniżonej temperatury ciała jest słabo poznanym tematem, a problem zakrzepicy w stencie wciąż jest związany z procedurą PCI i pozostaje nadal istotnym problemem klinicznym [129-136]. W przeprowadzonym badaniu u pacjentów leczonych hypotermią nie stwierdziłem przypadku zakrzepicy w stencie (ST ang. stent thrombosis) w porównaniu do 4% chorych z grupy kontrolnej (p=0.192). Brak powikłań zakrzepowych w grupie MTH można tłumaczyć stosowaniem nowych leków przeciwpłytkowych ticagreloru (rekomendacje wytycznych ESC z 2012 roku) i stentów DES w porówaniu do grupy kontrolnej, w której częściej stosowano BMS (ang. bare-metal stent) i kopidogrel. W oparciu o wyniki metaanalizy Shah`a u 1193 pacjentów po OHCA, u których stosowano MTH częstość występowania ST wyniosła 3,9% (43 z 1193) i nie różniła się znamiennie od 4,7% (2271 z 47916) w grupie chorych bez MTH (p<0.61) [137]. Zastosowanie MTH w grupie pacjentów po OHCA nie było predyktorem zakrzepicyw stencie, a skorygowany iloraz szans dla ST wynosił 0.71 (CI 95%: 0.28-1.76, p=0.46), co potwierdza bezpieczeństwo stosowania hypotermii terapeutycznej u pacjentów po OHCA. Wybór pomiędzy klopidogrelem, a nowymi lekami przeciwpłytkowymi ma istotne znaczenie w prewencji ST u pacjentów po NZK leczonych MTH. W badaniu Jiménez-Brítez`a [120] częstość występowania ST była znamiennie wyższa u pacjentów, u których stosowano MTH otrzymujących klopidogrel w porównaniu z tikagrelorem (11.4% vs 0%, p=0.04). Ponadto, inne badania wykazują wyższość tikagreloru nad klopidogrelem u pacjentów po zatrzymaniu krążenia poddanych leczeniu MTH z docelową temperaturą ciała 33-34°C [138]. Nowe leki przeciwpłytkowe blokują płytki krwi u pacjentów leczonych MTH po NZK z powodu OZW skuteczniej od klopidogrelu [139-141], jednakże, określenie czynników

wpływających na brak odpowiedzi na blokery receptorów płytkowych wymaga dalszych obserwacji klinicznych w celu wyjaśnienia ewentualnych mechanizmów ochrony przeciw zakrzepicy w stencie, w przypadku braku działania doustnych leków przeciwpłytkowych. Zmniejszona skuteczność leków działających antyagregacyjnie u pacjentów po OHCA, najpewniej może być spowodowana ciężkim stanem pacjenta (zaburzenia hemodynamiki, centralizacja krążenia, intubacja, aminy presyjne, leki sedujące). Zmiana drogi podania leku (np. zamiast drogi doustnej, drogą parenteralną), może wpływać na zmniejszenie oporności płytek krwi i poprawić wyniki leczenia. Badanie przeprowadzone przez Kandera i wsp.[142] wskazało na o wiele większe ryzyko wystąpienia ST, przy współistnieniu niewydolności serca, ciężkiego stanu ogólnego chorego wynikającego z wcześniejszego OHCA oraz osłabionego wchłaniania inhibitorów $P2Y_{12}$ będącego następstwem centralizacji krążenia po reanimacji i obniżonej temperatury ciała do 33°C. W oparciu o dostępną literaturę [120, 141], wydaje się, że zastosowanie prasugrelu lub tikagreloru w porównaniu do klopidogrelu, może mieć wpływ na zmniejszenie ryzyka ostrej zakrzepicy w stencie w tej grupie chorych o szczególnie podwyższonym ryzyku. Tikagrelor zapewnia znacznie szybsze i silniejsze hamowanie płytek krwi niż klopidogrel u zresuscytowanych pacjentów po NZK leczonych PCI i hypotermią [138, 139].

Powikłania zapalne

Zastosowanie MTH nie zwiększyło odsetka powikłań zapalnych w badanej grupie. W kliku przeprowadzonych dotychczas badaniach obserwowano zwiększone ryzyko infekcji [53, 80] oraz upośledzenie odporności komórkowej i humoralnej w odpowiedzi na bodziec zimna [143]. Inne doniesienia naukowe negowały proinfekcyjne działanie MTH [47, 106, 144]. W przeprowadzonych analizach wybranych parametrów zapalnych wykazałem w okresie hypotermii istotnie mniejszy poziom leukocytów i stężenie CRP w grupie MTH w porównaniu do grupy kontrolnej. Ponadto zaobserwowałem istotną różnicę zmienności w czasie poziomu prokalcytoniny dla obu grup. W grupie kontrolnej poziom PCT narastał, podczas gdy w grupie MTH utrzymywał się na stałym poziomie, jednak zależności te nie miały odzwierciedlenia klinicznego w częstości występowania powikłań zapalnych w grupie MTH. W niniejszym badaniu chorzy leczeni MTH otrzymywali antybiotyk o szerokim spektrum działania w pierwszej dobie hospitalizacji, co mogło zapobiegać rozwinięciu reakcji zapalniej.

Wskaźnik MACCE

Oceniając wskaźnik twardych punktów końcowych (MACCE) nie zaobserwowałem różnic między grupami. Odsetkowo częściej rejestrowałem wystąpienie kolejnego zawału mięśnia serca w obserwacji wewnątrzszpitalnej 4% w grupie kontrolnej vs 2% (p=0.670) w grupie MTH. Składowe wskaźnika MACCE nie osiągnęły istotności statystycznej, najpewniej ze względu na małą liczebność badanej grupy. W przedstawionym badaniu śmiertelność wewnątrzszpitalna była na poziomie 21% w grupie leczonej hypotermią vs 13% w grupie kontrolnej. Różnica w odsetkowym przeżyciu wewnątrzszpitalnym na korzyść grupy kontrolnej mogła wynikać z występowania częściej wstrząsu kardiogennego u chorych leczonych hypotermią przy przyjęciu, odpowiednio (31% dla grupy MTH vs 26% dla grupy kontrolnej; p=0.626) i w trakcie hospitalizacji, odpowiednio (26% dla grupy MTH vs 21% dla grupy kontrolnej; p=0.532). Podobne do moich obserwacji przedstawił Knafelj [70], który zastosował zewnątrznaczyniową hypotermię i pPCI, a śmiertelność wewnątrzszpitalna była opisywana na poziomie 25% w grupie MTH (kryteria wykluczenia z zastosowania MTH: nawracające, złośliwe komorowe zaburzenia rytmu, głęboki wstrząs kardiogenny przy przyjęciu i znane zaburzenia krzepnięcia krwi) vs 56% (p=0.0014) w grupie kontrolnej (wszyscy chorzy z VF jako mechanizm NZK o etiologii zawału mięśnia serca z uniesieniem odcinka ST w zapisie elektrokardiograficznym). Również Sunde [47] wykazał przewagę hypotermii nad standardową terapią na przeżycie wewnątrzszpitalne sięgające, odpowiednio 56% vs 31% (p=007). Jednak w pracy Bernard`a, na których opierają się dotychczasowe wytyczne rekomendujące stosowanie hypotermii u pacjentów po nagłym zatrzymaniu krążenia, śmiertelność między 2 a 30 dniem hospitalizacji wynosiła 51% dla grupy MTH vs 68% (P=0.145) dla grupy kontrolnej [25].

W przedstawionym badaniu tak duże przeżycie wewnątrzszpitalne zarówno w grupie pacjentów z MTH (79%) jak i ze standardową terapią (87%) mogło wiązać się z zastosowaniem nowszych generacji sprzętu do angioplastyki tętnic wieńcowych (cewniki prowadzące, prowadniki wieńcowe, cewniki balonowe, czy stenty) w porównaniu do czasów pionierskich wdrażania MTH. U jednego z pacjentów leczonych hypotermią w ósmej dobie po pierwotnie przeprowadzonej rewaskularyzacji w zakresie trzech tętnic wieńcowych z implantacją stentów (LAD, Cx/Mg, RCA) wystąpiły zmiany niedokrwienne w zapisie EKG, ze wzrostem wartości markerów wskaźnikowych spełniającyh definicję zawału serca, spowodowane obecnością krytycznego przewężenia gałęzi okalającej poszerzanej wcześniej balonem, bez implantacji stentu (bifurkacja). Wystąpienie ponownego zawału serca u tego pacjenta nie było spowodowane zakrzepicą we wcześniej implantowanym stencie. Pacjent zmarł w trakcie ponownego zabiegu PCI.

Dane dotyczące udarów mózgu w grupie pacjentów po nagłym zatrzymaniu krążenia są ograniczone. Większość chorych ze wskaźnikiem niekorzystnego rokowania neurologicznego (CPC>2) w obserwacji wewnątrzszpitalnej wykazuje cechy uszkodzenia mózgu, które są dominującą przyczyną śmierci u zresuscytowanych pacjentów po nagłym zatrzymaniu krążenia przyjętych do szpitala [145]. W przedstawionym badaniu nowo rozpoznany udar mózgu był rejestrowany u 14% chorych po NZK. W podobnym badaniu Bednar`a [146], w którym zastosowano hypotermię zewnątrznaczyniową i wykonano PCI oraz w badaniu Ibrahim`a [141] (MTH wewnątrznaczyniowa i PCI), nie obserwowano wystąpienia (0%) udaru mózgu w trakcie hospitalizacji. Wytyczne American Stroke Association z roku 2005 i 2013 przedstawiają stosowanie MTH u pacjentów z udarem niedokrwiennym jako temat

niewystarczająco poznany, który wymaga dalszych badań klinicznych (klasa zaleceń IIb, poziom wiarygodności B) [147, 148].

8. Wniosek

Zastosowanie łagodnej hypotermii terapeutycznej u pacjentów z pozaszpitalnym nagłym zatrzymaniem krążenia w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego leczonych skuteczną angioplastyką wieńcową jest niezależnym czynnikiem redukującym ryzyko zgonu i wskaźnik niekorzystnego końcowego wyniku neurologicznego po 30 i 180 dniach obserwacji poszpitalnej.

9. Streszczenie

Badania kliniczne potwierdzają, że przezskórna interwencja wieńcowa (PCI) u pacjentów po pozaszpitalnym zatrzymaniu krążenia (OHCA) z powodu choroby niedokrwiennej serca zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia.

Celem pracy jest uzyskanie odpowiedzi, czy MTH jest dodatkowym niezależnym czynnikiem wpływającym na korzystny końcowy wynik neurologiczny i przeżycie u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) powikłanym przez OHCA poddanych skutecznym zabiegom angioplastyki wieńcowej.

Do badania włączono 95 nieprzytomnych pacjentów (76 mężczyzn, średni wiek 65 ± 12 lat) z OZW powikłanym pozaszpitalnym nagłym zatrzymaniem krążenia (NZK) przyjętych od września 2010 roku do maja 2016 roku, u których wykonano przezskórną angioplastykę wieńcową (PCI) w trybie pilnym. Chorzy otrzymywali okołozabiegowo standardowe leczenie w Oddziale Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego (OINK). Pacjentów podzielono na grupę kontrolną; n=53 leczonych tylko PCI, bez MTH i drugą grupę MTH; n=42 leczoną z zastosowaniem metody łagodnej hypotermii terapeutycznej za pomocą wewnątrznaczyniowego systemu (Coolgard) przez okres 24 godz. z temperaturą docelową 32-34°C. W obu grupach analizowano: dane demograficzne, wywiad chorobowy, okoliczności i przebieg resuscytacji, wyniki zabiegowe, kliniczne i laboratoryjne parametry w trakcie hospitalizacji oraz stan neurologiczny chorych wg skali CPC (ang. Cerebral Performance Categories Scale) po 30 i 180 dniach od NZK. Chorzy otrzymali podwójną terapię przeciwpłytkową (DAPT). Próbki krwi do analiz biochemicznych były pobierane w trzech punktach czasowych: przy przyjęciu do szpitala (okres T_0), 12-24 godzin po PCI (okres T_1) oraz 48-72 godzin po PCI (okres T_2).

Pacjenci **z grupy MTH** mieli krótszy czas od pierwszego kontaktu medycznego do rozpoczęcia PCI oraz częściej stwierdzano dyslipidemię. W tej grupie częstość powikłań krwotocznych była istotnie wyższa (38% vs 14%, p=0.008). U dwóch pacjentów **w grupie kontrolnej** w dziewiątej dobie hospitalizacji wystąpiła podostra zakrzepica w stencie. Wskaźnik przeżycia w grupie MTH wynosił 79% vs 66% w grupie kontrolnej i wskaźnik korzystnego wyniku neurologicznego w obserwacji 30 dniowej (48% grupa MTH vs 36% grupa kontrolna; p=n.s.). W 180 dniowej obserwacji, wskaźnik przeżycia i korzystnego wyniku neurologicznego wynosiły odpowiednio (57% grupa MTH vs 57% grupa kontrolna, p=0.958) i (48% w grupie MTH i 43% w grupie kontrolnej, p=0.681). **W analizie jednoczynnikowej** dla parametrów przedszpitalnych w obserwacji 180 dniowej: VF/VT jako rytm NZK, zastosowanie BLS/ALS, zachowany odruch źrenic na światło, wynik >3 pkt w skali GCS były związane z niższym ryzykiem zgonu i niższym ryzykiem wskaźnika niekorzystnego wyniku neurologicznego (NWN). Wyższe ryzyko zgonu i wskaźnika NWN było związane z występowaniem cukrzycy w wywiadzie, dłuższym czasem do ROSC oraz wystąpieniem wstrząsu kardiogennego przy przyjęciu w obserwacji 180 dniowej. Dla czynników wewnątrzszpitalnych: wyższy poziom GFR, wyższa frakcja wyrzutowa lewej komory w trakcie hospitalizacji oraz wykonanie skutecznej PCI związane były z niższym ryzykiem zgonu i niższym ryzykiem wskaźnika niekorzystnego wyniku neurologicznego w obserwacji 180 dniowej. Wystąpienie wstrząsu kardiogennego w trakcie hospitalizacji, nowo stwierdzony LBBB w zapisie EKG, wyższy poziom mleczanów, CK-MB i wysokoczułej Troponiny T przy przyjęciu, maksymalnego stężenia wysokoczułej Troponiny T i CK-MB, dłuższego czasu do wykonania PCI, zastosowania IABP, wystąpienia niewydolności nerek, udaru mózgu oraz wstrząsu septycznego było związane z wyższym ryzykiem zgonu i wyższym

ryzykiem wskaźnika niekorzystnego wyniku neurologicznego w obserwacji 180 dniowej. **W oparciu o wyniki analizy wieloczynnikowej modelu ryzyka Coxa regulowane przez czynnik MTH**, zastosowanie łagodnej hypotermii terapeutycznej oraz zachowany odruch źrenic na światło przy przyjęciu były niezależnymi czynnikami związanymi z niższym ryzykiem zgonu i wskaźnikiem niekorzystnego wyniku neurologicznego w 30 i 180 dniowej obserwacji. Płeć męska, cukrzyca oraz niewydolność nerek były związane z większym ryzykiem wystąpienia zgonu i niekorzystnego wyniku neurologicznego w obserwacji odległej. Dodatkowo czynniki takie jak GCS >3 przy przyjęciu i PCI zakończona sukcesem były niezależnymi czynnikami zmniejszającymi ryzyko wskaźnika NWN w obserwacji 30 dniowej.

Zastosowanie MTH u pacjentów leczonych skuteczną PCI w przebiegu ACS powikłanym pozaszpitalnym nagłym zatrzymaniem krążenia (OHCA) jest niezależnym czynnikiem redukującym ryzyko zgonu i wskaźnika niekorzystnego końcowego wyniku neurologicznego po 30 i 180 dniach obserwacji poszpitalnej.

10. Abstract

Clinical trials confirm that percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) secondary to ischaemic heart disease increases survival rates.

The aim of this study was to answer the question whether MTH is an additional independent factor of favourable final neurological outcome and survival of patients with acute coronary syndrome (ACS) complicated with OHCA who underwent a successful coronary angioplasty.

The study included 95 unconscious patients (76 males, mean age 65 ± 12 years) with ACS complicated with sudden out-of-hospital cardiac arrest (OHCA), who underwent urgent percutaneous coronary angioplasty (PCI), and who were admitted between September 2010 and May 2016. These patients were periprocedurally treated routinely in the Intensive Cardiology Care Unit (ICCU). The study population was divided into control group (n=53), who received only PCI without MTH and MTH group (n=42), treated with mild therapeutic hypothermia with intravascular Coolgard system over 24 hours with target temperature of 32-34°C. In both groups the following parameters were analysed: demographics, medical history, circumstances and course of resuscitation, procedure-related parameters, clinical and biochemical values during hospitalization and neurological status in Cerebral Performance Categories (CPC) Scale after 30 and 180 days post-OHCA. The patients received dual antiplatelet therapy (DAPT). Blood samples for biochemistry were taken in three time points: on admission (T_0), 12-24 hours post-PCI (T_1) and 48-72 hours post-PCI (T_2).

Patients in MTH group had shorter time from first medical contact to PCI start and were more frequently dyslipidaemic. In this group, number of bleeding

complications was significantly higher (38% vs14%, p=0.008). Two patients in the control group suffered from subacute stent thrombosis in day 9 of hospitalization. Survival rate in MTH group vs control group was 79% and 66%, respectively; favourable neurological outcome rate in day 30 was 48% in MTH group and 36% in the control group; p = NS). In 180-day follow up, the survival rates were 57% vs 57%, p=0.958 and favourable neurological outcome 48% vs 43%, p=0.681 in MTH and control groups, respectively. In univariate analysis of pre-hospitalization parameters in 180 follow up, VF/VT as OHCA mechanism, BLS/ALS commencement, preserved pupillary reflex to light, more than 3 points in Glasgow Coma Scale (GCS) were associated with lower rates of death and unfavourable neurological outcome (UNO). Higher risk of death and UNO in 180-day follow-up was related to history of diabetes, longer time to ROSC and cardiogenic shock on admission. As far as in-hospital factors are concerned, higher GFR, higher left ventricular ejection fraction and PCI procedural success were related to lower mortality and unfavourable neurological outcome in 180-day follow-up. In-hospital cardiogenic shock, new left bundle branch block (LBBB) in ECG, higher admission lactate, CKMB and high-sensitivity troponin T, higher peak troponin T and CKMB, longer time to PCI, use of IABP, development of renal failure, stroke or septic shock were related to higher mortality and unfavourable neurological outcome in 180-day follow-up. In multivariate analysis by Cox model according to MTH factor, use of mild therapeutic hypothermia and preserved pupillary reflex to light on admission were independent factors of lower mortality and unfavourable neurological outcome rate in 30 and 180-day follow-up. Male sex, diabetes and renal failure were associated with higher risk of death and unfavourable neurological outcome in long-term follow-up. In addition, such factors as GCS >3

on admission and successful PCI were independent predictors of lower mortality and UNO in 30-day follow-up.

Use of MTH in patients with ACS complicated by out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) treated with successful PCI is an independent factor of lower mortality and unfavourable neurological outcome in 30 and 180-day follow-up.

11. Piśmiennictwo

1. Pell JP, Sirel JM, Marsden AK, Ford I, Walker NL, Cobbe SM. Presentation, management, and outcome of out of hospital cardiopulmonary arrest: comparison by underlying aetiology. Heart. 2003;89(8):839-842.

2. Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, Rea TD. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. Resuscitation. 2005;67(1):75-80.

3. de Vreede-Swagemakers JJ., Gorgels AP., Dubois-Arbouw WI, et al. Out-of-Hospital Cardiac Arrest in the 1990s: A Population-Based Study in the Maastricht Area on Incidence, Characteristics and Survival. J Am Coll Cardiol. 1997;30(6):1500-1505.

4. Rea TD, Eisenberg MS, Sinibaldi G, White RD. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in the United States. Resuscitation. 2004;63(1):17-24.

5. Zachorowalność i umieralność na choroby krążenia, a sytuacja demograficzna Polski. Redakcja naukowa: Zbigniew Strzelecki, Janusz Szymborski RZĄDOWA RADA LUDNOŚCIOWA Warszawa 2015 Copyright © by Rządowa Rada Ludnościowa Warszawa 2015 Redaktor: Władysława Czech-Matuszewska.

6. Cebula G, Zeliaś A. Zatrzymania krążenia poza szpitalem - co wiemy. Europejski Rejestr Zatrzymań Krążenia EuReCa. 2011; Available from: http://www.prc.krakow.pl/eureca/index.html.

7. Skowronski GA. P R O – C O N D E B AT E Cardiac arrest survivors need proof of neurological function before percutaneous coronary intervention. Critical Care and Resuscitation. 2007;9(3):297-298.

8. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics-2013 update: A Report from the American Heart Association. Circulation. 2013;127(1):6-245.

9. Rudner R, Jalowiecki P, Karpel E, Dziurdzik P, Alberski B, Kawecki P. Survival after out-of-hospital cardiac arrests in Katowice (Poland): outcome report according to the "Utstein style." Resuscitation. 2004;61(3):315-325.

10. Herlitz J, Bång A, Gunnarsson J, et al. Factors associated with survival to hospital discharge among patients hospitalised alive after out of hospital cardiac arrest: change in outcome over 20 years in the community of Göteborg, Sweden. Heart. 2003;89(1):25-30.

11. Herlitz J, Engdahl J, Svensson L, Young M, Ängquist K-A, Holmberg S. Is female sex associated with increased survival after out-of-hospital cardiac arrest? Resuscitation. 2004;60(2):197-203.

12. Bottiger BW, Grabner C, Bauer H, et al. Long term outcome after out-of-hospital cardiac arrest with physician staffed emergency medical services: the Utstein style applied to a midsized urban/suburban area. Heart. 1999;82(6):674-679.

13. Reid Graves J, Herlitz J, Bång A, et al. Survivors of out of hospital cardiac arrest: their prognosis, longevity and functional status. Resuscitation. 1997;35(2):117-121.

14. Holmberg M, Holmberg S, Herlitz J. Effect of bystander cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest patients in Sweden. Resuscitation. 2000;47(1):59-70.

15. Becker LB, Ostrander MP, Barrett J, Kondos GT. Outcome of CPR in a large metropolitan area ? where are the survivors? Ann Emerg Med. 1991;20(4):355-361.

16. Eisenberg MS, Cummins RO, Damon S, Larsen MP, Hearne TR. Survival rates from out-of-hospital cardiac arrest: Recommendations for uniform definitions and data to report. Ann Emerg Med. 1990;19(11):1249-1259.

17. Terman SW, Hume B, Meurer WJ, Silbergleit R. Impact of presenting rhythm on short- and long-term neurologic outcome in comatose survivors of cardiac arrest treated with therapeutic hypothermia. Crit Care Med. 2014;42(10):2225-2234.

18. Zeliaś A, Stępińska J, Andres J, Trąbka-Zawicki A, Sadowski J, Żmudka K. Wyniki leczenia inwazyjnego u pacjentów po nagłym zatrzymaniu krążenia: 10 lat doświadczeń centrum kardiologii interwencyjnej. Kardiol Pol 2014;72(8):687-699.

19. Bottiger BW, Mobes S, Glatzer R, et al. Astroglial Protein S-100 Is an Early and Sensitive Marker of Hypoxic Brain Damage and Outcome After Cardiac Arrest in Humans. Circulation. 2001;103(22):2694-2698.

20. Fogel W, Krieger D, Veith M, et al. Serum neuron-specific enolase as early predictor of outcome after cardiac arrest. Crit Care Med. 1997;25(7):1133-1138.

21. Holzer M, Bernard SA, Hachimi-Idrissi S, Roine RO, Sterz F, Müllner M. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis. Crit Care Med. 2005;33(2):414-418.

22. Pfeifer R, Börner A, Krack A, Sigusch HH, Surber R, Figulla HR. Outcome after cardiac arrest: predictive values and limitations of the neuroproteins neuron-specific enolase and protein S-100 and the Glasgow Coma Scale. Resuscitation. 2005;65(1):49-55.

23. Werling M, Thorén A, Axelsson C, Herlitz J. Treatment and outcome in postresuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest when a modern therapeutic approach was introduced. Resuscitation. 2007;73(1):40-45.

24. HACA Study, Group TH after CAS, The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group, England TN. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. N Engl J Med. 2002;346(8):549-556.

25. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest with Induced Hypothermia. N Engl J Med. 2002;346(8):557-563.

26. Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. Physiol Rev. 1959;39(2):183-238.

27. Brüx A, Girbes AR, Polderman KH. Controlled mild-to-moderate hypothermia in the intensive care unit. Anaesthesist. 2005;54(3):225-44.

28. Dudek D, Siudak Z, Kuta M, et al. Management of myocardial infarction with ST-segment elevation in district hospitals without catheterisation laboratory-Acute Coronary Syndromes Registry of Malopolska 2002-2003. Kardiol Pol.2006;64(10):1053-1060; discussion 1061-1062.

29. Nolan JP, Soar J, Zideman DA, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. Resuscitation. 2010;81(10):1219-1276.

30. Deakin CD, Nolan JP, Soar J, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. Resuscitation. 2010;81(10):1305-1352.

31. Koster RW, Baubin MA, Bossaert LL, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 2. Adult basic life support and use of automated external defibrillators. Resuscitation. 2010;81(10):1277-1292.

32. Grüntzig AR, Senning Å, Siegenthaler WE. Nonoperative Dilatation of Coronary-Artery Stenosis. N Engl J Med. 1979;301(2):61-68.

33. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. Wytyczne ESC/EACTS dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego w 2014 roku. Kardiol Pol. 2014;72(12):1253-1379.

34. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. 2012;33(20):2569-2619.

35. Gershlick AH, Banning AP, Myat A, Verheugt FWA, Gersh BJ. Reperfusion therapy for STEMI: is there still a role for thrombolysis in the era of primary percutaneous coronary intervention? Lancet. 2013;382(9892):624-632.

36. Field JM, Hazinski MF, Sayre MR, et al. Part 1: Executive summary: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2010;122(SUPPL. 3):640-657.

37. Noc M, Fajadet J, Lassen JF, et al. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest : a consensus statement from the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)/ Stent for Life (SFL) groups. EuroIntervention. 2014;10(1):31-7.

38. Teasdale G, Jennett B. ASSESSMENT OF COMA AND IMPAIRED CONSCIOUSNESS. Lancet. 1974;304(7872):81-84.

39. Kukla P, Maciejewski M, Miszczak-Knecht M, Pierścińska M. Zalecenia dotyczące stosowania rozpoznań elektrokardiograficznych. Kardiol Pol. 2010;68(IV):335-390.

40. Libby P, Braunwald E, Zipes DP, Bonow RO. Choroby serca Braunwald. Tom 1. Wydanie pierwsze 2007. Wydawnictwo Elsevier Urban & Partner.

41. Group* TTS. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial. N Engl J Med. 1985;312(14):932-936.

42. Seder DB, Van der Kloot TE. Methods of cooling: Practical aspects of therapeutic temperature management. Crit Care Med. 2009;37(Supplement):211-222.

43. Diedler J, Mellado P, Veltkamp R, et al. Endovascular cooling in a patient with neuroleptic malignant syndrome. J Neurol Sci. 2008;264(1-2):163-165.

44. Koutouzis M, Nikolaou N, Lazaris E, Kourouklis S, Kyriakides ZS. Interventional hypothermia and primary percutaneous coronary intervention in a patient with anterior wall ST elevation myocardial infarction and aborted sudden death. HJC Hell J Cardiol. 2007;48(6):377-379.

45. Hoedemaekers CW, Ezzahti M, Gerritsen A, van der Hoeven JG. Comparison of cooling methods to induce and maintain normo- and hypothermia in intensive care unit patients: a prospective intervention study. Crit Care. 2007;11(4):91.

46. Pichon N, Amiel J, François B, Dugard A, Etchecopar C, Vignon P. Efficacy of and tolerance to mild induced hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest using an endovascular cooling system. Crit Care. 2007;11(3):71.

47. Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, et al. Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation. 2007;73(1):29-39.

48. Arrich J. Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. Crit Care Med. 2007;35(4):1041-1047.

49. Feuchtl A, Gockel B, Lawrenz T, Bartelsmeier M, Stellbrink C. Endovascular cooling improves neurological short-term outcome after prehospital cardiac arrest. Intensivmed und Notfallmedizin. 2007;44(1):37-42.

50. Kliegel A, Janata A, Wandaller C, et al. Cold infusions alone are effective for induction of therapeutic hypothermia but do not keep patients cool after cardiac arrest. Resuscitation. 2007;73(1):46-53.

51. Flemming K, Simonis G, Ziegs E, et al. Comparison of external and intravascular cooling to induce hypothermia in patients after CPR. Ger Med Sci. 2006;4:Doc04.

52. Polderman KH, Callaghan J. Equipment review: Cooling catheters to induce therapeutic hypothermia? Crit Care. 2006;10(6):234.

53. Holzer M, Müllner M, Sterz F, et al. Efficacy and safety of endovascular cooling after cardiac arrest: Cohort study and Bayesian approach. Stroke. 2006;37(7):1792-1797.

54. Holzer M, Behringer W, Janata A, et al. Extracorporeal venovenous cooling for induction of mild hypothermia in human-sized swine. Crit Care Med. 2005;33(6):1346-1350.

55. Kliegel A, Losert H, Sterz F, et al. Cold simple intravenous infusions preceding special endovascular cooling for faster induction of mild hypothermia after cardiac arrest—a feasibility study. Resuscitation. 2005;64(3):347-351.

56. Kandzari DE, Chu A, Brodie BR, et al. Feasibility of endovascular cooling as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention (results of the LOWTEMP pilot study). Am J Cardiol. 2004;93(5):636-639.

57. Badjatia N, Strongilis E, Gordon E, et al. Metabolic Impact of Shivering During Therapeutic Temperature Modulation. Stroke. 2008;39(12).

58. Sessler DI. Thermoregulatory defense mechanisms. Crit Care Med. 2009;37(Supplement):203-210.

59. Chamorro C, Borrallo JM, Romera MA, Silva JA, Balandín B. Anesthesia and analgesia protocol during therapeutic hypothermia after cardiac arrest: A systematic review. Anesth Analg. 2010;110(5):1328-1335.

60. Bassin SL, Bleck TP, Nathan BR. Intravascular temperature control system to maintain normothermia in organ donors. Neurocrit Care. 2008;8(1):31-35.

61. Willekes T, Naunheim R, Lasater M. A novel method of intravascular temperature modulation to treat severe hypothermia. Emerg Med J. 2006;23(10):56.

62. Investigators TG. An International Randomized Trial Comparing Four Thrombolytic Strategies for Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med. 1993;329(10):673-682.

63. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical End Points in Coronary Stent Trials. Circulation. 2007;115(17):2344–2351.

64. Food and Drug Administration. Circulatory System Devices Panel Meeting. 2006.

65. Culebras A, Kase CS, Masdeu JC, et al. Practice guidelines for the use of imaging in transient ischemic attacks and acute stroke. A report of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke. 1997;28(7):1480-1497.

66. Cummins RO, Chamberlain DA, Abramson NS, et al. Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the Utstein Style. A statement for health professionals from a task force of the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, and the Australian Resuscitation Council. Circulation. 1991;84(2):960-75.

67. Al-Senani FM, Graffagnino C, Grotta JC, et al. A prospective, multicenter pilot study to evaluate the feasibility and safety of using the CoolGardTM System and IcyTM catheter following cardiac arrest. Resuscitation. 2004;62(2):143-150.

68. de Waard MC, Banwarie RP, Jewbali LSD, Struijs A, Girbes ARJ, Groeneveld ABJ. Intravascular versus surface cooling speed and stability after cardiopulmonary resuscitation. Emerg Med J. 2015;32(10):775-780.

69. Zimmermann S, Flachskampf FA, Schneider R, et al. Mild therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest complicating ST-elevation myocardial infarction: Long-term results in clinical practice. Clin Cardiol. 2013;36(7):414-421.

70. Knafelj R, Radsel P, Ploj T, Noc M, Kerber RE. Primary percutaneous coronary intervention and mild induced hypothermia in comatose survivors of ventricular fibrillation with ST-elevation acute myocardial infarction. Resuscitation. 2007;74(2):227-234.

71. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, et al. Part 9: Post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2010;122(SUPPL. 3).

72. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted Temperature Management at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest. N Engl J Med. 2013;369(23):2197-2206.

73. Golia E, Piro M, Tubaro M. Out-of-hospital CPR: better outcome for our patients. Crit Care. 2011;15(2):149.

74. Gräsner J, Meybohm P, Caliebe A, et al. Postresuscitation care with mild therapeutic hypothermia and coronary intervention after out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: a prospective registry analysis. Crit Care. 2011;15(1):61.

75. Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, et al. Immediate Percutaneous Coronary Intervention Is Associated With Better Survival After Out-of-Hospital Cardiac ArrestClinical Perspective. Circ Cardiovasc Interv. 2010;3(3).

76. Reynolds JC, Callaway CW, El Khoudary SR, Moore CG, Alvarez RJ, Rittenberger JC. Coronary angiography predicts improved outcome following cardiac arrest: propensity-adjusted analysis. J Intensive Care Med. 2009;24(3):179-186.

77. Wijdicks EFM, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S. Practice Parameter: Prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2006;67(2):203-210.

78. Martinell L, Nielsen N, Herlitz J, et al. Early predictors of poor outcome after out-of-hospital cardiac arrest. Crit Care. 2017;21(1):96.

79. Hovdenes J, Laake JH, Aaberge L, Haugaa H, Bugge JF. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: experiences with patients treated with percutaneous coronary intervention and cardiogenic shock. Acta Anaesthesiol Scand. 2007;51(2):137-142.

80. Wolfrum S, Pierau C, Radke PW, Schunkert H, Kurowski V. Mild therapeutic hypothermia in patients after out-of-hospital cardiac arrest due to acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing immediate percutaneous coronary intervention. Crit Care Med. 2008;36(6):1780-1786.

81. Anyfantakis ZA, Baron G, Aubry P, et al. Acute coronary angiographic findings in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. Am Heart J. 2009;157(2):312-318.

82. Spaulding CM, Joly L-M, Rosenberg A, et al. Immediate Coronary Angiography in Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest. N Engl J Med. 1997;336(23):1629-1633.

83. Herlitz J, Engdahl J, Svensson L, Ängquist K-A, Silfverstolpe J, Holmberg S. Major differences in 1-month survival between hospitals in Sweden among initial survivors of out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation. 2006;70(3):404-409.

84. Markusohn E, Roguin A, Sebbag A, et al. Primary percutaneous coronary intervention after out-of-hospital cardiac arrest: patients and outcomes. Imaj. 2007;9(4):257-259.

85. Herlitz J, Bång A, Holmberg M, Axelsson Å, Lindkvist J, Holmberg S. Rhythm changes during resuscitation from ventricular fibrillation in relation to delay until defibrillation, number of shocks delivered and survival. Resuscitation. 1997;34(1):17-22.

86. Nolan J, Laver S. Outcome of out-of-hospital cardiac arrest. Anaesthesia. 2007;62(10):1082-1083.

87. Fridman M, Barnes V, Whyman A, et al. A model of survival following pre-hospital cardiac arrest based on the Victorian Ambulance Cardiac Arrest Register. Resuscitation. 2007;75(2):311-322.

88. Fredriksson M, Herlitz J, Engdahl J. Nineteen years' experience of out-of-hospital cardiac arrest in Gothenburg—reported in Utstein style. Resuscitation. 2003;58(1):37-47.

89. Belliard G, Catez E, Charron C, et al. Efficacy of therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. Resuscitation. 2007;75(2):252-259.

90. Laish-Farkash A, Matetzky S, Oieru D, et al. Usefulness of mild therapeutic hypothermia for hospitalized comatose patients having out-of-hospital cardiac arrest. Am J Cardiol. 2011;108(2):173-178.

91. Dumas F, Grimaldi D, Zuber B, et al. Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients?: Insights from a large registry. Circulation. 2011;123(8):877-886.

92. Lundbye JB, Rai M, Ramu B, et al. Therapeutic hypothermia is associated with improved neurologic outcome and survival in cardiac arrest survivors of non-shockable rhythms. Resuscitation. 2012;83(2):202-207.

93. Sandroni C, Cavallaro F, Antonelli M. Therapeutic hypothermia: is it effective for non-VF/VT cardiac arrest? Crit Care. 2013; 17(2): 215.

94. Wolff B, Machill K, Schumacher D, Schulzki I, Werner D. Early achievement of mild therapeutic hypothermia and the neurologic outcome after cardiac arrest. Int J Cardiol. 2009;133(2):223-228.

95. Sendelbach S, Hearst MO, Johnson PJ, Unger BT, Mooney MR. Effects of variation in temperature management on cerebral performance category scores in patients who received therapeutic hypothermia post cardiac arrest. Resuscitation. 2012;83(7):829-834.

96. Nielsen N, Hovdenes J, Nilsson F, et al. Outcome, timing and adverse events in therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest. Acta Anaesthesiol Scand. 2009;53(7):926-934.

97. Polderman KH, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: Practical considerations, side effects, and cooling methods. Crit Care Med. 2009;37(3):1101-1120.

98. Maxwell WL, Watson A, Queen R, et al. Slow, medium, or fast re-warming following post-traumatic hypothermia therapy? An ultrastructural perspective. J Neurotrauma. 2005;22(8):873-884.

99. Soar J, Callaway CW, Aibiki M, et al. Part 4: Advanced life support. Resuscitation. 2015;95:71-120.

100. Song L, Wei L, Zhang L, Lu Y, Wang K, Li Y. The Role of Targeted Temperature Management in Adult Patients Resuscitated from Nonshockable Cardiac Arrests: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Biomed Res Int. 2016;2016:2350974.

101. Jacobshagen C, Pelster T, Pax A, et al. Effects of mild hypothermia on hemodynamics in cardiac arrest survivors and isolated failing human myocardium. Clin Res Cardiol. 2010;99(5):267-276.

102. Gazmuri RJ, Weil MH, Bisera J, Tang W, Fukui M, McKee D. Myocardial dysfunction after successful resuscitation from cardiac arrest. Crit Care Med. 1996;24(6):992-1000.

103. Laurent I, Monchi M, Chiche JD, et al. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. J Am Coll Cardiol. 2002;40(12):2110-2116.

104. Schmidt-Schweda S, Ohler A, Post H, Pieske B. Moderate hypothermia for severe cardiogenic shock (COOL Shock Study I and II). Resuscitation. 2013;84(3):319-325.

105. Zobel C, Adler C, Kranz A, et al. Mild therapeutic hypothermia in cardiogenic shock syndrome. Crit Care Med. 2012;40(6):1715-1723.

106. Oddo M, Schaller M-D, Feihl F, Ribordy V, Liaudet L. From evidence to clinical practice: effective implementation of therapeutic hypothermia to improve patient outcome after cardiac arrest. Crit Care Med. 2006;34(7):1865-1873.

107. Skulec R, Kovarnik T, Dostalova G, Kolar J, Linhart A. Induction of mild hypothermia in cardiac arrest survivors presenting with cardiogenic shock syndrome. Acta Anaesthesiol Scand. 2008;52(2):188-194.

108. Aguila A, Funderburk M, Guler A, et al. Clinical predictors of survival in patients treated with therapeutic hypothermia following cardiac arrest. Resuscitation. 2010;81(12):1621-1626.

109. Oddo M, Ribordy V, Feihl F, et al. Early predictors of outcome in comatose survivors of ventricular fibrillation and non-ventricular fibrillation cardiac arrest treated with hypothermia: a prospective study. Crit Care Med. 2008;36(8):2296-2301.

110. Aldhoon B, Melenovsky V, Kettner J, Kautzner J. Clinical predictors of outcome in survivors of out-of-hospital cardiac arrest treated with hypothermia. Cor Vasa. 2012;54(2):68-75.

111. Adrie C, Cariou A, Mourvillier B, et al. Predicting survival with good neurological recovery at hospital admission after successful resuscitation of out-of-hospital cardiac arrest: The OHCA score. Eur Heart J. 2006;27(23):2840-2845.

112. Schefold JC, Storm C, Krüger A, Ploner CJ, Hasper D. The Glasgow coma score is a predictor of good outcome in cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. Resuscitation. 2009;80(6):658-661.

113. Okada K, Ohde S, Otani N, et al. Prediction protocol for neurological outcome for survivors of out-of-hospital cardiac arrest treated with targeted temperature management. Resuscitation. 2012;83(6):734-739.

114. Geri G, Guillemet L, Dumas F, et al. Acute kidney injury after out-of-hospital cardiac arrest: risk factors and prognosis in a large cohort. Intensive Care Med. 2015;41(7):1273-80.

115. Tujjar O, Mineo G, Dell'Anna A, et al. Acute kidney injury after cardiac arrest. Crit Care. 2015;19(1):169.

116. Chua HR, Glassford N, Bellomo R. Acute kidney injury after cardiac arrest. Resuscitation. 2012;83(6):721-727.

117. Yanta J, Guyette FX, Doshi AA, Callaway CW, Rittenberger JC, Post Cardiac Arrest Service. Renal dysfunction is common following resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation. 2013;84(10):1371-1374.

118. Zeiner A, Sunder-Plassmann G, Sterz F, et al. The effect of mild therapeutic hypothermia on renal function after cardiopulmonary resuscitation in men. Resuscitation. 2004;60(3):253-261.

119. Hasslacher J, Barbieri F, Harler U, Lehner G, Dunzendorfer S, Joannidis M. Effects of Mild Therapeutic Hypothermia on Acute Kidney Injury After Cardiopulmonary Resuscitation. Intensive Care Med Exp. 2015;3(1):467

120. Jiménez-Brítez G, Freixa X, Flores-Umanzor E, et al. Out-of-hospital cardiac arrest and stent thrombosis: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with primary percutaneous coronary intervention under mild therapeutic hypothermia. Resuscitation. 2017;114:141-145.

121. Orban M, Mayer K, Morath T, et al. The impact of therapeutic hypothermia on on-treatment platelet reactivity and clinical outcome in cardiogenic shock patients undergoing primary PCI for acute myocardial infarction: Results from the ISAR-SHOCK registry. Thromb Res. 2015;136(1):87-93.

122. Jeppesen AN, Kirkegaard H, Ilkjær S, Hvas AM. Influence of temperature on thromboelastometry and platelet aggregation in cardiac arrest patients undergoing targeted temperature management. Crit Care. 2016;20(1):118.

123. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. Crit Care Med. 2009;37(7):186-202.

124. Hoffmeister KM, Felbinger TW, Falet H, et al. The Clearance Mechanism of Chilled Blood Platelets. Cell. 2003;112(1):87-97.

125. Ao H, Moon JK, Tashiro M, Terasaki H. Delayed platelet dysfunction in prolonged induced canine hypothermia. Resuscitation. 2001;51(1):83-90.

126. De Vrij EL, Vogelaar PC, Goris M, et al. Platelet dynamics during natural and pharmacologically induced torpor and forced hypothermia. PLoS One. 2014;9(4):1-12.

127. Manoukian S V., Feit F, Mehran R, et al. Impact of Major Bleeding on 30-Day Mortality and Clinical Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes. An Analysis From the ACUITY Trial. J Am Coll Cardiol. 2007;49(12):1362-1368.

128. Pittl U, Schratter A, Desch S, et al. Invasive versus non-invasive cooling after in- and out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial. Clin Res Cardiol. 2013;102(8):607-614.

129. Penela D, Magaldi M, Fontanals J, et al. Hypothermia in Acute Coronary Syndrome. J Am Coll Cardiol. 2013;61(6):686-687.

130. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2007;357(20):2001-2015.

131. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2009;373(9665):723-731.

132. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2009;361(11):1045-1057.

133. Jensen LO, Maeng M, Kaltoft A, et al. Stent Thrombosis, Myocardial Infarction, and Death After Drug-Eluting and Bare-Metal Stent Coronary Interventions. J Am Coll Cardiol. 2007;50(5):463-470.

134. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. JAMA. 2005;293(17):2126–2130.

135. Ong ATL, Hoye A, Aoki J, et al. Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation. J Am Coll Cardiol. 2005;45(6):947-953.

136. de la Torre-Hernández JM, Alfonso F, Hernández F, et al. Drug-Eluting Stent Thrombosis. Results From the Multicenter Spanish Registry ESTROFA (Estudio ESpañol sobre TROmbosis de stents FArmacoactivos). J Am Coll Cardiol. 2008;51(10):986-990.

137. Shah N, Chaudhary R, Mehta K, et al. Therapeutic Hypothermia and Stent Thrombosis. JACC Cardiovasc Interv. 2016;9(17):1801-1811.

138. Moudgil R, Al-Turbak H, Osborne C, Hibbert B, So DYF, Le May MR. Superiority of Ticagrelor Over Clopidogrel in Patients After Cardiac Arrest Undergoing Therapeutic Hypothermia. Can J Cardiol. 2014;30(11):1396-1399.

139. Steblovnik K, Blinc A, Mijovski MB, Fister M, Mikuz U, Noc M. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest Undergoing Percutaneous Coronary Intervention and Hypothermia. Circulation. 2016;134(25).

140. Tilemann LM, Stiepak J, Zelniker T, et al. Efficacy of enteral ticagrelor in hypothermic patients after out-of-hospital cardiac arrest. Clin Res Cardiol. 2016;105(4):332-340.

141. Ibrahim K, Christoph M, Schmeinck S, et al. High rates of prasugrel and ticagrelor non-responder in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. Resuscitation. 2014;85(5):649-656.

142. Kander T, Dankiewicz J, Friberg H, Schött U. Platelet aggregation and clot formation in comatose survivors of cardiac arrest treated with induced hypothermia and dual platelet inhibition with aspirin and ticagrelor; a prospective observational study. Crit Care. 2014;18(5):495.

143. Sessler DI. Complications and treatment of mild hypothermia. Anesthesiology. 2001;95(2):531-543.

144. Mongardon N, Perbet S, Lemiale V, et al. Infectious complications in out-of-hospital cardiac arrest patients in the therapeutic hypothermia era. Crit Care Med. 2011;39(6):1359-1364.

145. Dragancea I, Rundgren M, Englund E, Friberg H, Cronberg T. The influence of induced hypothermia and delayed prognostication on the mode of death after cardiac arrest. Resuscitation. 2013;84(3):337-342.

146. Bednar F, Kroupa J, Ondrakova M, Osmancik P, Kopa M, Motovska Z. Antiplatelet efficacy of P2Y12 inhibitors (prasugrel, ticagrelor, clopidogrel) in patients treated with mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest due to acute myocardial infarction. J Thromb Thrombolysis. 2016;41(4):549-555.

147. Adams H, Adams R, Del Zoppo G, Goldstein LB, Stroke Council of the American Heart Association, American Stroke Association. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: 2005 guidelines update a scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2005;36(4):916-923.

148. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. Stroke. 2013;44(3):870-947.

Cześć II

Wspomagające leczenie przeciwpłytkowe (DAPT) w warunkach łagodnej hypotermii terapeutycznej (MTH)

Wykaz skrótów

ADP - ang. Adenosine Diphosphate

ACS - ang. Acute Coronary Syndrome

ASA - ang. Acetylsalicylic Acid

BARC - ang. Bleeding Academic Research Consortium

CABG - ang. Coronary Artery Bypass Graft

CSN - ang. Central Nervous System

DAPT - ang. Dual Antiplatelet Therapy

ESC - ang. European Society of Cardiology

GP IIb/IIIa - ang. Glycoprotein IIb/IIIa

GUSTO - ang. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries

INH - ang. Inhibition

ISO-TRAP - ang. Thrombin Receptor Activating Peptide

KKCz - Koncentrat Krwinek Czerwonych

Kl - Klopidogrel

LTA - ang. Light Transmission Aggregometry

LTA<50% -skuteczność działania ticagreloru przy intensywności agregacji poniżej 50%

MTH - ang. Mild Therapeutic Hypothermia

NZK - Nagłe Zatrzymanie Krążenia

OHCA - ang. Out-of-Hospital Cardiac Arrest

OZW- Ostry Zespół Wieńcowy

$P2Y_{12}$ - chemoreceptor przyłączający ADP, należący do rodziny receptorów purynowych P2Y ulegający blokadzie przez tienopirydyny

PAR-1- ang. Protease-Activated Receptor 1

PAR- 4 - ang. Protease-Activated Receptor 4

PCI - ang. Percutaneous Coronary Interventions

PLT - ang. Platelets

pPCI - ang. primary Percutaneous Coronary Interventions

PLATO - ang. Platelet Inhibition and Patient Outcomes

PPP - ang. Platelet Poor Plasma

Pr - Prasugrel

PRP - ang. Platelet Rich Plasma

PRU - ang. Platelet Reactivity Units

PTK - Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

Ptn. - ang. Patient

ST - ang. Stent Thrombosis

STEMI - ST Elevation Myocardial Infarction

Temp - Temperatura Ciała

Ti - Ticagrelor

TIMI - Thrombolysis In Myocardial Infarction

TRITON-TIMI 38 - ang. Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition–Thrombolysis In Myocardial Infarction 38

Spis treści

1. Wstęp..... 129

2. Cel..... 131

3. Materiał..... 132

4. Metody 135

5. Metody statystyczne..... 138

6. Wyniki..... 139

7. Dyskusja..... 144

8. Wniosek..... 151

9. Streszczenie..... 152

10. Abstract..... 155

11. Piśmiennictwo..... 157

1. Wstęp

Implantacja stentu determinuje konieczność zastosowania optymalnego leczenia przeciwpłytkowego w celu uniknięcia zakrzepicy. Problem zakrzepicy w stencie w grupie poddawanej MTH, pozostaje nadal istotnym zjawiskiem klinicznym [1-8]. Hypotermia poprzez wpływ na zmniejszenie metabolizmu działa protekcyjnie na CSN (ang. central nervous system), ale jednocześnie może pogorszyć wchłanianie w przewodzie pokarmowym i obniżyć metabolizm wątrobowy większości leków, w tym klopidogrelu. Nadal słabo poznana jest skuteczność leków przeciwpłytkowych nowej generacji, które w odróżnieniu od klopidogrelu nie są prolekiem metabolizowanym w wątrobie (ticagrelor). Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań oceniających farmakokinetykę klopidogrelu wiadomo, że u pacjentów znajdujących się w stanie wstrząsu kardiogennego dochodzi do zaburzenia wchłaniania z przewodu pokarmowego i metabolizowania tego leku przez wątrobę [9-11]. Kwasica metaboliczna oraz działanie czynników prozapalnych nasilają mechanizm oporności na działanie przeciwpłytkowe klopidogrelu u pacjentów z zespołem poreanimacyjnym [12-15], zwiększając ryzyko wystąpienia ostrej zakrzepicy w stencie [16-18]. Prasugrel u pacjentów leczonych MTH może hamować płytki krwi w sposób niekompletny, ze względu na metabolizm podobny do klopidogrelu [19, 20]. Jak dotąd nie udowodniono wyższości stosowania ticagreloru w porównaniu do klopidogrelu u pacjentów poddawanych MTH. Dostępne są jedynie pojedyncze doniesienia na ten temat [21-25]. W większości przeprowadzonych badań, w których uczestniczyli pacjenci leczeni metodą MTH po nagłym zatrzymaniu krążenia, ticagrelor był częściej stosowany od prasugrelu [21, 25-28]. Jednak nadal kombinacja kwasu acetylosalicylowego i klopidogrelu jest najczęściej stosowana u tych chorych.

Ze względu na ograniczone dane dotyczące działania leków przeciwpłytkowych w warunkach obniżonej temperatury ciała u pacjentów z NZK o etiologii ostrego zespołu wieńcowego zamierzam określić bezpieczeństwo i skuteczność leczenia przeciwpłytkowego preparatami nowej generacji w warunkach łagodnej hypotermii u pacjentów z OHCA w przebiegu ACS.

2. Cel

Określenie skuteczności klinicznej i farmakologicznej oraz bezpieczeństwa doustnego inhibitora receptora $P2Y_{12}$ nowej generacji, ticagreloru w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym w leczeniu wspomagającym PCI w warunkach MTH u pacjentów z OHCA.

3. Materiał

Kolejni pacjenci z ostrym zespołem wieńcowym (ACS) powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia przyjęci celem leczenia metodami przezskórnej angioplastyki tętnic wieńcowych i hypotermią terapeutyczną (**Grupa MTH_{ADP}**) w okresie od stycznia 2014 r. do czerwca 2016 r. Do badania włączono 21 pacjentów z ACS powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia (OHCA) poddanych MTH (**grupa MTH_{ADP}**, n=21; średni wiek 67 ± 10; kobiety 4 (19%); mężczyźni 17 [81%]), którzy otrzymywali nowy lek przeciwpłytkowy należący do inhibitora receptora $P2Y_{12}$ (ticagrelor) obok standardowo stosowanego kwasu acetylosalicylowego. Z uwagi na zalecenia wytycznych ESC z 2012 roku [29], które rekomendują zastosowanie MTH jako terapii wspomagającej u wszystkich pacjentów po NZK, dobrałem do **grupy MTH_{ADP}** pod względem płci i wieku grupę porównawczą, przytomnych pacjentów bez nagłego zatrzymania krążenia z rozpoznanym ostrym zespołem wieńcowym (**grupa OZW**) celem statystycznej oceny efektu skuteczności działania ticagreloru. Pacjenci z grupy OZW (n=14; średni wiek 65 ± 8; kobiety 3 [21%]; mężczyźni 11 [79%], Ryc. 1) byli leczeni metodami przezskórnej angioplastyki tętnic wieńcowych z wszczepieniem stentów, u których również stosowano kwas acetylosalicylowy i nowy lek przeciwpłytkowy (ticagrelor) jako terapię wspomagającej leczenia OZW zgodnie z aktualnymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [30].

Kryterium wykluczenia z badania obejmowało:

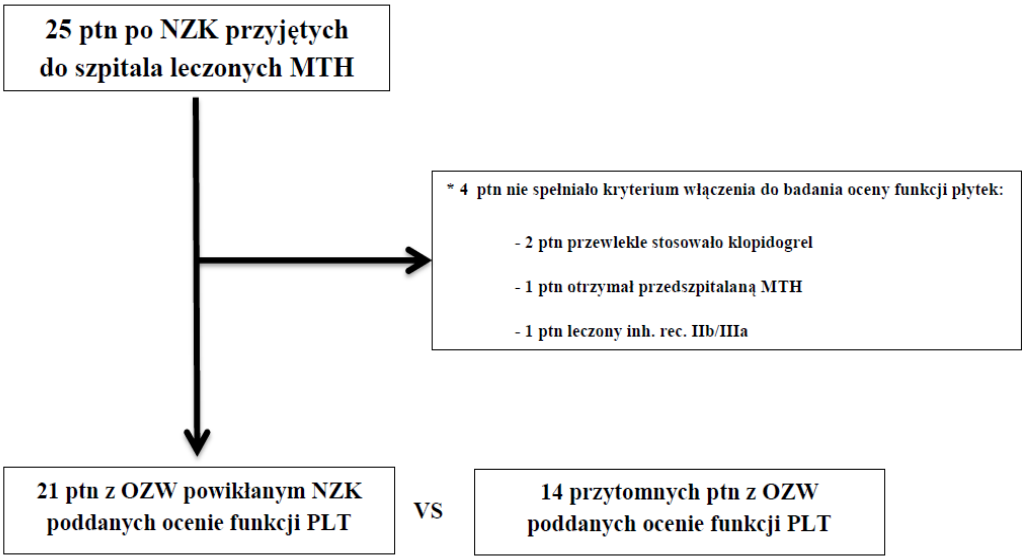
• Znany wywiad w kierunku koagulopatii (informacja uzyskana od rodziny chorego lub kart informacyjnych dołączonych z miejsca zamieszkania),

• Zastosowanie hypotermii przedszpitalnej,

• Przewlekłe stosowanie inhibitora receptora $P2Y_{12}$,

• Zastosowanie w trakcie angioplastyki tętnic wieńcowych leków przeciwpłytkowych z grupy inhibitorów receptora GP IIb/IIIa.

Protokół graficzny badania



Rycina 1. Wykres rekrutacji pacjentów do oceny agregacji płytek krwi.

4. Metody

U wszystkich pacjentów poddanych rewaskularyzacji serca z wszczepieniem stentów stosowano podwójną terapię przeciwpłytkową (ASA z inhibitorem $P2Y_{12}$) zgodnie z aktualnymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [30]. Okołozabiegowo wszyscy pacjenci otrzymywali wysycającą dawkę ticagreloru 180 mg i kwasu acetylosalicylowego 300 mg. Następnie ticagrelor był stosowany 90 mg dwa razy dziennie, a kwas acetylosalicylowy 75 mg raz dziennie. Dla grupy OZW tabletki były podawane drogą doustną, a dla grupy MTH_{ADP} za pomocą sondy do żołądka.

Próbki krwi do oceny agregacji płytek krwi były pobierane w trzech kolejnych punktach czasowych. Bazowa próbka krwi była pobierana bezpośrednio po przyjęciu chorego do szpitala, przed podaniem wysycającej dawki ticagreloru 180 mg i kwasu acetylosalicylowego 300 mg **(T_0)**. Druga próbka była pobierana w czasie 12-24 godzin po angioplastyce tętnic wieńcowych **(T_1)** i ostatnia próbka krwi była pobierana w czasie 48-72 godzin po angioplastyce tętnic wieńcowych **(T_2)**.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa działania inhibitora receptora $P2Y_{12}$ (ticagrelor) wykonano testy płytkowe wykorzystując metodę szybkiego testu VeriFyNow-$P2Y_{12}$ oraz metodę agregometrii optycznej.

Test VerifyNow

Ocenę zahamowania agregacji płytek w krwi pełnej podawano w jednostkach PRU (ang. platelet reactivity units - PRU) i przeprowadzono z wykorzystaniem próżniowych zestawów do pobierania krwi z żyły obwodowej (testy VerifyNow-$P2Y_{12}$). System składa się z aparatu optycznego - turbidymetru, zestawów testowych jednorazowego użytku i materiałów kontroli jakości. Do realizacji celów badania wykorzystano system VerifyNow do oceny działania antagonistów receptora $P2Y_{12}$ (VerifyNow-$P2Y_{12}$) - ticagreloru. Zestaw zawierał przygotowany liofilizat ludzkiego fibrynogenu opłaszczony na 128 mikrocząstkach oraz agonistę płytek. Ocena agregacji płytek krwi oparta jest na zdolności receptorów GPIIb/IIIa (zlokalizowanych na aktywowanych płytkach) do wiązania się z fibrynogenem opłaszczającym mikrocząstki. Po ekspozycji aktywowanych płytek na mikrocząstki opłaszczone fibrynogenem następuje aglutynacja proporcjonalna do liczby dostępnych receptorów płytkowych. Nasilenie aglutynacji mierzone jest w oparciu o zmianę przepuszczalności światła (transmitancji) [31]. W zestawie testowym VerifyNow-$P2Y_{12}$ agonistą jest adenozynodwufosforan (ADP). Test VerifyNow-$P2Y_{12}$ dostarcza informacji o reaktywności płytek krwi oznaczanych w jednostkach reaktywności receptora $P2Y_{12}$ (ang. platelet reactivity units - PRU) i odsetka zahamowania (INH, % zahamowania). Wartość PRU informuje o nasileniu reaktywności płytek krwi wywołanej przez ADP działający na receptor $P2Y_{12}$, który z kolei warunkuje aktywację receptora GPIIb/IIIa. Wartość PRU<194 odpowiadała skutecznemu zahamowaniu płytek krwi przez ticagrelor, natomiast PRU>194 oznaczało oporność płytek krwi na działanie inhibitora receptora $P2Y_{12}$. Odsetek zahamowania (INH) jest obliczany na podstawie ilorazu wartości PRU po aktywacji ADP i agregacji bazowej. Wynik bazowy jest niezależnym pomiarem opartym na szybkości i stopniu reaktywności płytek z udziałem receptorów

trombinowych, szczególnie receptorów aktywowanych przez proteazę (ang. protease-activated receptor - PAR): PAR-1 i PAR-4, dla których agonistą w tym wypadku jest peptyd aktywujący receptory płytkowe (ang. thrombin receptor activating peptide-ISO-TRAP) i aktywujący peptyd PAR-4 (ang. activating peptide - AP) [32].

Badanie agregometrii optycznej

Pobrana krew po odstawieniu w pozycji pionowej na 15 min (temp. pokojowa) była odwirowywana przez 10 min, w celu uzyskania osocza bogatopłytkowego (PRP). Po odwirowaniu odciągano osocze do probówki opisanej PRP (osocze bogatopłytkowe). Następnie mierzono poziom płytek (wymagana ilość płytek 250-300x$10^3/\mu$) i w przypadku większej ich ilości, rozcieńczano osoczem ubogopłytkowym. Do dalszego badania używano już rozcieńczonego osocza, jako PRP (bogatopłytkowego). Probówki ponownie odwirowywano (15 min) i odciągano osocze uzyskując osocze ubogopłytkowe (PPP). Następnie oznaczano agregację płytek krwi indukowane czynnikiem 10 μM adenozynodifosforanu (ADP), które podawano w [%] jako jednostki pomiarowe. Agregacja płytek krwi wynosząca poniżej 50% (LTA<50%) odpowiadała skutecznemu zahamowaniu płytek krwi przez inhibitor receptora $P2Y_{12}$, co określiłem w przeprowadzonym badaniu jako prawidłową skuteczność działania ticagreloru, natomiast agregacja powyżej 50% oznaczała oporność płytek krwi na działanie ticagreloru [33].

5. Metody statystyczne

Wszystkie analizy przeprowadzono przy użyciu oprogramowania SAS (wersja 4.0, SAS Institute Inc.). Zmienne kategoryczne zostały przedstawione jako liczby i procenty. Zmienne ciągłe analizowałem w celu rozkładu normalnego za pomocą testu Shapiro-Wilk i przedstawiłem jako średnią z odchyleniem standardowym dla normalnego rozkładu lub jako mediana z dolnym i górnym kwartylem bez rozkładu normalnego. Różnice między grupami (MTH_{ADP} vs OZW) dla zmiennych ciągłych analizowałem przy użyciu testu parametrycznego t-studenta lub Mann-Whitneya, stosownie do sytuacji. Dane kategoryczne porównałem przy użyciu testu chi-kwadrat lub Chi-kwadrat z korektą Yatesa.

6. Wyniki

6.1. Skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne

Skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne podwójnej terapii przeciwpłytkowej (DAPT) złożonej z inhibitora receptora $P2Y_{12}$ - ticagreloru i kwasu acetylosalicylowego porównałem między grupą MTH_{ADP} i grupa OZW. Za najważniejszy kliniczny parametr skuteczności DAPT uznałem brak wystąpienia zakrzepicy w stencie. W obu grupach pacjentów nie obserwowałem występowania incydentów zakrzepicy w stencie, Tabela 1. Do najważniejszych parametrów bezpieczeństwa klinicznego stosowania DAPT należą powikłania krwotoczne. Na potrzeby badania powikłania krwotoczne były określone według klasyfikacji GUSTO (ang. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries) [34]. W trakcie hospitalizacji w grupie MTH_{ADP} u 6 (29%) chorych leczonych pPCI i MTH stwierdziłem powikłania krwotoczne (umiarkowane lub ciężkie) niezakończone zgonem, które wymagały transfuzji krwi. W grupie OZW nie zanotowałem powikłań krwotocznych, Tabela 1.

Tabela 1. Skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne DAPT

Skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne DAPT			
Zmienne	**Grupa MTH_{ADP} (N=21)**	**Grupa OZW (N=14)**	**P**
Zakrzepica w stencie	0 (0%)	0 (0%)	-
Umiarkowane/ciężkie krwawienia*	6 (29%)	0 (0%)	0.288

ADP-adenozynodwufosforan DAPT-podwójna terapia przeciwpłytkowa. Gr OZW, grupa kontrolna pacjentów przytomnych w normotermii z ostrym zespołem wieńcowym poddanych ocenie inhibitora rec. ADP. Gr MTH_{ADP}, grupa badana chorych z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia leczonych łagodną hypotermią terapeutyczną poddanych ocenie inhibitora rec. ADP. *Umiarkowane krwawienia według klasyfikacji GUSTO definiowano jako krwawienie wymagające przetoczenia krwi, które nie prowadzi jednak do niestabilności hemodynamicznej.*Ciężkie krwawienie według klasyfikacji GUSTO definiowano jako krwotok wewnątrzczaszkowy albo krwawienie wywołujące niestabilność krążeniową zagrażającą życiu i wymagającą interwencji.

6.2. Skuteczność farmakologiczna

Za zastępczy (farmakologiczny) parametr skuteczności i bezpieczeństwa DAPT przyjąłem ocenę funkcji płytek krwi z zastosowaniem szybkiego testu VeriFyNow-$P2Y_{12}$ oraz metody świetlnej agregometrii optycznej, która jest „złotym standardem" dla oceny funkcji płytek krwi.

Wyniki testu VeriFyNow-$P2Y_{12}$

Wyjściowo, w czasie T_0 średnia reaktywności płytek krwi (PLT) wynosiła w grupie MTH_{ADP} i w grupie OZW, odpowiednio 256 ± 48 [PRU] i 242 ± 49 [PRU] (p=0.4), a procent zahamowania wynosił, odpowiednio 2 ± 7[%] i 2 ± 4[%] (p=0.7). W czasie T_1 średnia reaktywności PLT po zastosowaniu wysycającej dawki 180 mg ticagreloru oraz kwasu acetylosalicylowego zmniejszyła się do 84 ± 87 [PRU] oraz zaobserwowałem zwiększenie odsetka zahamowania PLT do 68 ± 30% w grupie MTH_{ADP}. Ten sam efekt zarejestrowałem w grupie OZW, dla reaktywności PLT 33 ± 39[PRU] i dla odsetka zahamowania 86 ± 16[%], Tabela 2. W czasie T_2 wykazałem trwały przeciwpłytkowy efekt ticagreloru w grupie MTH_{ADP} i OZW, odpowiednio 63 ± 52 [PRU] i 75 ± 19% zahamowania PLT vs 42 ± 28 [PRU] i 82 ± 12% zahamowania PLT (n.s.; Tabela 2).

W czasie T_1 (12-24 godzin od PCI), 85% chorych leczonych hypotermią uzyskało skuteczne zahamowanie płytek krwi przez ticagrelor (PRU<194), a w grupie OZW 100% pacjentów (p=0.366; Tabela 30). W czasie T_2 (48-72 godzin od PCI), w grupie MTH_{ADP} odsetek chorych ze skutecznym zahamowaniem płytek krwi przez ticagrelor (PRU<194) zwiększył się do 95%, a w grupie OZW pozostał na poziomie 100%, Tabela 2.

Tabela 2. Porównanie wyników testu VeriFyNow-P2Y$_{12}$ w grupie MTH$_{ADP}$ i OZW

VeriFyNow-P2Y$_{12}$ Gr MTH$_{ADP}$ vs Gr OZW									
Zmienne	**T$_0$**			**T$_1$**			**T$_2$**		
	Gr MTH$_{ADP}$ (n=21)	**Gr OZW (n=14)**	**P**	**Gr MTH$_{ADP}$ (n=20)**	**Gr OZW (n=14)**	**P**	**Gr MTH$_{ADP}$ (n=19)**	**Gr OZW (n=14)**	**P**
Reaktywności PLT [PRU]	256 ± 48	242 ± 49	0.4	84 ± 87	33 ± 39	0.06	63 ± 52	42 ± 28	0.2
% zahamowania PLT	2 ± 7	2 ± 4	0.7	68 ± 30	86 ± 16	0.07	75 ± 19	82 ± 12	0.2
Liczba ptn ze skutecznym zahamowaniem PLT (PRU <194)	1 (5%)	0 (0%)	0.8	17 (85%)	14 (100%)	0.4	18 (95%)	14 (100%)	0.9

ADP-adenozynodwufosforan; PLT-płytki krwi; ptn.-pacjent; PRU-stopień agregacji płytek krwi; PRU<194-skuteczność działania ticagreloru przy nasileniu stopnia agregacji płytek krwi poniżej 194. Gr OZW, grupa kontrolna pacjentów przytomnych w normotermii z ostrym zespołem wieńcowym poddanych ocenie inhibitora rec. ADP. Gr MTH$_{ADP}$, grupa badana chorych z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia leczonych łagodną hypotermią terapeutyczną poddanych ocenie inhibitora rec. ADP; Czas pobrania: T_0: przy przyjęciu do szpitala, przed włączeniem inhibitora P2Y$_{12}$; T_1: 12-24 godzin od PCI; T_2: 48-72 godzin od PCI; Wartości jako średnie ± odchylenie standardowe, liczba pacjentów z danej średniej (%).

Wyniki świetlnej agregometrii optycznej LTA

Dla potwierdzenia wyników oceny agregacji płytek krwi za pomocą testu VeriFyNow-$P2Y_{12}$ przeprowadziłem analizę drugim testem, świetlną agregometrią optyczną. W czasie T_0 (przy przyjęciu do szpitala), nie obserwowałem istotnej różnicy statystycznej średniego odsetka agregacji płytek krwi między grupą MTH_{ADP} i grupą OZW, (odpowiednio 65 ± 15[%] vs 62 ± 2[%]; p=0.400; Tabela 3). W czasie T_1 (12-24 godz. od PCI), średni odsetek agregacji płytek krwi istotnie zmniejszył się w grupie MTH_{ADP} do 26 ± 16[%] i w grupie OZW do 28 ± 11[%] (p=0.7). W czasie T_2 (48-72 godz. od PCI) obserwowałem zachowany efekt przeciwpłytkowy ticagreloru, ze średnią agregacją płytek krwi dla grupy MTH_{ADP} 26 ± 7[%] oraz dla grupy OZW 30 ± 9[%] (p=0.2), Tabela 3.

W czasie T_1 (12-24 godzin od PCI), 95% chorych leczonych hypotermią uzyskało skuteczne zahamowanie płytek krwi przez ticagrelor (LTA<50%), po wysycającej dawce ocenianej metodą agregometrii optycznej w średniej temperaturze ciała 32.2°C, a w grupie OZW 100% ze średnią temperaturą ciała pacjentów 36.7°C (n.s.). W czasie T_2 (48-72 godzin od PCI), w grupie MTH_{ADP} odsetek chorych ze skutecznym zahamowaniem płytek krwi przez ticagrelor (LTA<50%) zwiększył się do 100%, a w grupie OZW pozostał na poziomie 100%. Średnia temperatura ciała dla grupy MTH_{ADP} wynosiła 36.6°C, a dla grupy OZW 36.5°C, Tabela 3.

Tabela 3. Porównanie wyników LTA-ADP w grupie MTH_{ADP} i OZW

LTA-ADP Gr MTH_{ADP} vs Gr OZW									
Zmienne	**T_0**			**T_1**			**T_2**		
	Gr MTH_{ADP} (n=21)	**Gr OZW (n=14)**	**P**	**Gr MTH_{ADP} (n=20)**	**Gr OZW (n=14)**	**P**	**Gr MTH_{ADP} (n=19)**	**Gr OZW (n=14)**	**P**
% agregacji PLT	65 ± 15	62 ± 12	0.400	26 ± 16	28 ± 11	0.700	26 ± 7	30 ± 9	0.2
Liczba ptn ze skutecznym zahamowaniem (LTA<50%)	3 (14%)	2 (14%)	0.622	19 (95%)	14 (100%)	0.856	19 (100%)	14 (100%)	1
Temp. ciała przy pobraniu (◦C)	35.3 ± 0.6	36.3 ± 0.5	<0.001	32.2 ± 0.1	36.7 ± 0.4	<0.001	36.6 ± 0.1	36.5 ± 0.4	0.3

ADP-adenozynodwufosforan; LTA-agregometria optyczna, LTA<50%-skuteczność działania ticagreloru przy intensywności agregacji poniżej 50%; MTH-łagodna hypotermia terapeutyczna; PCI-przezskórna angioplastyka wieńcowa; PLT-płytki krwi; ptn.-pacjent. Gr OZW, grupa kontrolna pacjentów przytomnych w normotermii z ostrym zespołem wieńcowym poddanych ocenie inhibitora rec. ADP; Gr MTH_{ADP}, grupa badana chorych z ostrym zespołem wieńcowym powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia leczonych łagodną hypotermią terapeutyczną poddanych ocenie inhibitora rec. ADP. Czas pobrania T_0: przy przyjęciu do szpitala, przed włączeniem inhibitora $P2Y_{12}$; T_1: 12-24 godzin od PCI; T_2: 48-72 godzin od PCI; Wartości jako średnie ± odchylenie standardowe, liczba pacjentów z danej średniej (%).

7. Dyskusja

Wpływ zastosowania MTH na efekt przeciwpłytkowy ticagreloru u pacjentów po zatrzymaniu krążenia poddanych pPCI udało się jak dotąd wykazać w nielicznych obserwacjach [21, 22, 24, 25]. W przedstawionym badaniu wykazałem głębokie zahamowanie płytek krwi w odpowiedzi na ticagrelor w warunkach obniżonej temperatury ciała, co było porównywalne do wyników działania ticagreloru u pacjentów przytomnych z ostrym zespołem wieńcowym.

Agregacja płytek krwi

Odpowiedź płytek krwi na leki przeciwpłytkowe w warunkach obniżonej temperatury ciała jest nadal słabo poznanym tematem, dlatego w niniejszym badaniu starałem się przedstawić stopień skuteczności nowych inhibitorów receptora $P2Y_{12}$ w warunkach hypotermii. Na potrzeby badania dla grupy chorych po nagłym zatrzymaniu krążenia o etiologii ostrego zawału mięśnia serca (n=21) leczonych hypotermią terapeutyczną oraz przezskórną angioplastyką tętnic wieńcowych, którzy otrzymywali ticagrelor jako jeden z leków podwójnej terapii przeciwpłytkowej niezbędnej w zapobieganiu zakrzepicy w stencie, dobrałem grupę porównawczą (n=14) składającą się z przytomnych pacjentów z rozpoznanym zawałem mięśnia serca bez epizodu nagłego zatrzymania krążenia. Przeprowadzone w omawianej grupie badania agregacji płytek krwi dostarczyły przekonywujących informacji na temat skuteczności działania tikagreloru w trakcie MTH. Do podstawowych testów oceniających skuteczność leków przeciwpłytkowych należy agregometria optyczna (LTA), która została opisana w 1962 roku przez Borna [35]. Nadal uznawana jest za „złoty standard" oceny funkcji płytek krwi charakteryzując się powtarzalnością i dokładnością, ale wymaga znacznego zaawansowania technicznego [36]. Drugą metodą oceny

zahamowania agregacji płytek krwi jest szybki test VerifyNow, którego metoda opiera się na pomiarze zmiany transmisji światła wywołanej przez agregację płytek po ekspozycji na agonistę. Metoda ta jest rekomendowana przez europejskie i amerykańskie towarzystwa kardiologiczne i stanowi alternatywną metodę dla LTA [31, 37, 38]. Obydwie zastosowane w badaniu metody oceny agregacji płytek krwi (agregometria optyczna i VerifyNow) wykazały skuteczne zahamowanie receptora $P2Y_{12}$ obecnego na płytkach krwi. U dwóch (10%) pacjentów w trakcie utrzymywania hypotermii oraz w jednym przypadku w okresie normotermii interpretacja wyników metodą VerifyNow-$P2Y_{12}$ nie była możliwa z powodu niskiego poziomu bazowego PRU (ang. - platelet reactivity units), którego wynik jest niezależnym pomiarem opartym na szybkości i nasileniu agregacji płytek krwi z udziałem receptorów trombinowych. U chorych poddanych MTH w okresie 24 h od PCI w ocenie testem VeriFyNow-$P2Y_{12}$, rejestrowałem skuteczny efekt działania ticagreloru u 85% pacjentów w średniej temperaturze ciała 32.2 ± 0.1°C. Brak zahamowania płytek krwi w metodzie LTA i VerifyNow, po zastosowaniu MTH w ani jednym przypadku nie był związany z wystąpieniem ostrej zakrzepicy w stencie (ST - ang. stent thrombosis). Tilemann [25], wykazał skuteczne zahamowanie funkcji płytek krwi w odpowiedzi na ticagrelor podany przez sondę nosowo-żołądkową w formie skruszonej, u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego powikłanym OHCA leczonych interwencyjnie. W tym badaniu funkcja płytek krwi w grupie MTH była oceniana za pomocą agregometrii impedancyjnej, która wykazała 100% skuteczność ticagreloru w zahamowaniu płytek krwi w stosunku do 91% skuteczności w grupie kontrolnej bez MTH (p=n.s.) w okresie 24 godzin od przyjęcia do szpitala. W innym randomizowanym badaniu, u pacjentów leczonych interwencyjnie, w grupie w której zastosowano MTH, w ocenie testem PRU/VeriFyNow-$P2Y_{12}$ po 12 godzinach od podania wysycającej

dawki leku potwierdzono 89% skuteczność ticagreloru w zablokowaniu receptora $P2Y_{12}$, w porównaniu do 47% skuteczności klopidogrelu (p=0.01) [22]. Ponadto, inne badania wykazują wyższość tikagreloru nad klopidogrelem u pacjentów po zatrzymaniu krążenia poddanych leczeniu MTH z docelową temperaturą ciała 33-34°C [21]. W badaniu Ibrahim`a, częstość braku odpowiedzi płytek krwi po 24 h od nasycającej dawki leku inhibitora $P2Y_{12}$ (klopidogrel [Kl], prasugrel [Pr] i ticagrelor [Ti]) był wyższy w grupie chorych, u których stosowano MTH metodą wewnątrznaczyniową w porównaniu do grupy kontrolnej (normotermia), odpowiednio (60.7% vs 22.5%, p<0.001) z największą częstością braku zahamowania receptora $P2Y_{12}$ w grupie otrzymującej klopidogrel (Kl 82% vs 26%, p <0.001; Pr: 32% vs 23%, p=n.s., Ti: 30% vs 8%, p=n.s.) [39], co mogło mieć wpływ na zwiększenie częstości zakrzepicy w stencie u 7.1% w grupie MTH vs u 5% w grupie kontrolnej, zależność ta jednak nie osiągnęła znamienności statystycznej (p=n.s.). W omawianych badaniach prasugrel i tikagrelor skutecznie blokują płytki krwi u pacjentów leczonych MTH po NZK z powodu OZW, w porównaniu do klopidogrelu. Skuteczność tikagreloru w zapobieganiu ST po zastosowaniu MTH można wytłumaczyć nie tylko brakiem konieczności metabolizowania do formy aktywnej w wątrobie, tak jak w przypadku klopidogrelu, ale również efektem plejotropowym, który poprzez działanie przeciwzapalne, może poprawiać funkcję śródbłonka oraz zapobiegać skurczowi naczyń [40].

Z uwagi na powyższe badania przybliżające tematykę odpowiedzi płytek krwi na leki należące do grupy inhibitorów receptora $P2Y_{12}$ w warunkach obniżonej temperatury ciała podjąłem próbę przedstawienia mechanizmu blokowania płytek krwi przez nowy lek przeciwpłytkowy ticagrelor pokazując, że jest to terapia skuteczna i bezpieczna. W codziennej praktyce klinicznej większość pacjentów trafiająca do szpitali po epizodzie nagłego zatrzymania krążenia, u których wykonano

diagnostykę inwazyjną tętnic wieńcowych, a następnie poddano angioplastyce z implantacją stentów, okołozabiegowo otrzymują klopidogrel obok tradycyjnie stosowanego kwasu acetylosalicylowego. Stosowanie starszych leków przeciwpłytkowych należących do inhibitorów receptora $P2Y_{12}$ może być związane z większą częstością powikłań zakrzepowych i tym samym gorszym rokowaniem neurologicznym. Dlatego przeprowadzone badanie potwierdza celowość stosowania ticagreloru w tej ciężkiej grupie pacjentów i są zgodne z obserwacjami innych omawianych badaczy.

Powikłania krwotoczne

W erze kardiologii interwencyjnej stosowanie podwójnego leczenia przeciwpłytkowego (DAPT), czyli kwasu acetylosalicylowy (ASA) i inhibitora receptora $P2Y_{12}$, stanowi podstawową strategię zmniejszającą aktywność płytek krwi i zapobiegającą występowaniu zdarzeń niepożądanych, takich jak ostra lub podostra zakrzepica w stencie implantowanym do zmienionego miażdżycowo naczynia wieńcowego, ale zwiększającą ryzyko powikłań krwotocznych.

Aktualne wytyczne ESC (ang. European Society of Cardiology) i PTK (Polskie Towarzystwo Kardiologiczne) rekomendują nowe leki przeciwpłytkowe, takie jak ticagrelor i prasugrel w ostrych zespołach wieńcowych (klasa zaleceń IB). Nowsze leki przeciwpłytkowe w porównaniu do klopidogrelu, zmniejszają częstość występowania zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca, udaru czy ostrej zakrzepicy (badanie TRITON TIMI-38 i PLATO). Kwas acetylosalicylowy (ASA) i klopidogrel nadal stanowią rutynowy element terapii przeciwpłytkowej u pacjentów poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym (PCI) z implantacją stentu naczyniowego. W badaniu TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38), zastosowanie prasugrelu spowodowało w całej grupie istotne zwiększenie częstości występowania poważnych krwawień według definicji z badania Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI), które nie były związane z pomostowaniem tętnic wieńcowych (CABG) [3]. Natomiast w badaniu PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) nie stwierdzono istotnej różnicy łącznej częstości występowania poważnych powikłań krwotocznych według definicji przyjętej w tym badaniu między grupami leczonymi klopidogrelem i tikagrelorem [41].

Pacjenci, u których stosowano ticagrelor w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym, leczeni MTH w przedstawionym badaniu byli narażeni na zwiększone niebezpieczeństwo krwawienia w porównaniu do grupy OZW (zakwalifikowane, jako umiarkowane krwawienie w zastosowanej w badaniu klasyfikacji GUSTO), odpowiednio 29% i 0%, przy braku uzyskania istotności statystycznej i związaną z tym konieczność przetoczenia KKCz. Podobną częstość krwawień wymagających przetoczeń krwi obserwował Wolfrum [42] u pacjentów ze STEMI powikłanym OHCA leczonych DAPT (kwasem acetylosalicylowym i klopidogrelem) oraz hypotermią terapeutyczną (38% chorych) w porównaniu do 4% pacjentów (p=0,04) z grupy kontrolnej (bez MTH). Inne wyniki dla porównywalnych populacji do Wolfrum`a przedstawił Zimmermann [43], gdzie odsetek krwawień w obu grupach wynosił odpowiednio 29% w grupie z MTH vs 25% (p=1.0) w grupie kontrolnej. W badaniu Ibrahim`a, częstość krwawień wg klasyfikacji TIMI (duże i małe) [44] wynosiła 6% w grupie MTH (84 chorych po NZK leczonych hypotermią) i 3.8% (p=n.s.) w grupie kontrolnej (80 pacjentów bez NZK i MTH), którzy otrzymywali inhibitory receptora $P2Y_{12}$ (klopidogrel, ticagrelor, prasugrel) [39]. Duże powikłania krwotoczne w klasyfikacji TIMI zdefiniowane są jako krwotok wewnątrzczaszkowy albo klinicznie jawne krwawienie (także rozpoznane w badaniu obrazowym) prowadzące do spadku stężenia hemoglobiny o ≥5 g/dl, a małe krwawienia definiowane są jako kliniczne jawne krwawienia (także rozpoznane w badaniu obrazowym), prowadzące do spadku stężenia hemoglobiny o <3–5 g/dl. W innym badaniu Jiménez-Bríteza [24] nie obserwowano różnic w jakimkolwiek krwawieniu (28.6% w grupie chorych stosujących klopidogrel vs 25% chorych z grupy ticagrelor; p=0.645) u pacjentów po OHCA leczonych przezskórną angioplastyką tętnic wieńcowych i MTH, jak również w częstości dużych krwawień (według definicji

BARC 3 lub 5), (odpowiednio 11.4% vs 12.5; p=0.685). W badaniu Steblovnik`a [22] częstość krwawień według klasyfikacji BARC 3a i 5 u pacjentów po OHCA leczonych pPCI i MTH była porównywalna (15% vs 3%), odpowiednio pomiędzy grupą stosującą ticagrelor i klopidogrel. Powikłania krwotoczne według definicji BARC 3a - 3c odpowiadają ciężkim i umiarkowanym krwawieniom według klasyfikacji GUSTO, a BARC 5a lub 5b zdefiniowane są jako prawdopodobne lub definitywne krwawienia śmiertelne, których w badanej grupie nie rejestrowałem.

W przeprowadzonym badaniu częstość występowania poważnych zdarzeń krwotocznych była wysoka. Zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia u pacjentów po NZK w przebiegu ACS może być związane z rozwinięciem zespołu poresuscytacyjnego oraz zastosowania hypotermii terapeutycznej, która powoduje zmiany hemostazy i koagulopatii [45, 46]. Użycie tikagreloru zapewnia znacznie szybsze i silniejsze hamowanie płytek krwi niż klopidogrel, a odpowiednie monitorowanie parametrów życiowych i systematyczne kontrolowanie badań laboratoryjnych pacjentów po OHCA poddawanych terapii PCI i MTH w warunkach oddziału intensywnego nadzoru kardiologicznego stanowi bezpieczeństwo podwójnej terapii przeciwpłytkowej .

8. Wniosek

Uzyskałem potwierdzenie skuteczności podwójnej terapii przeciwpłytkowej (DAPT) złożonej z doustnego inhibitora receptora $P2Y_{12}$ nowej generacji, ticagreloru w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym w leczeniu wspomagającym PCI w warunkach MTH u pacjentów z OHCA. Pacjenci narażeni są jednak na zwiększone ryzyko występowania powikłań krwotocznych wymagających przetoczenia krwi i leczenie na oddziałach intensywnej terapii kardiologicznej.

9. Streszczenie

Stan hipotermii może wpływać na funkcję układu krzepnięcia oraz na działanie leków przeciwpłytkowych, zwiększając w ten sposób ryzyko powikłań krwotocznych i/lub niedokrwiennych w wyniku ostrej zakrzepicy.

Celem badania jest określenie skuteczności klinicznej i farmakologicznej oraz bezpieczeństwa doustnego inhibitora receptora $P2Y_{12}$ nowej generacji, ticagreloru w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym w leczeniu wspomagającym PCI w warunkach MTH u pacjentów z OHCA.

Do badania zostali włączeni kolejni chorzy z rozpoznaniem ostrego zespołu wieńcowego (OZW) powikłanym nagłym zatrzymaniem krążenia. Pacjenci z grupy hypotermii terapeutycznej (**grupa MTH_{ADP}**, n=21; średni wiek 67 ± 10; kobiety 4 (19%); mężczyźni 17 (81%)), byli poddawani zabiegowi stopniowego obniżania temperatury ciała oraz otrzymywali nowy lek przeciwpłytkowy należący do inhibitora receptora $P2Y_{12}$ (ticagrelor) obok standardowo stosowanego kwasu acetylosalicylowego. **Grupę kontrolną** stanowili pacjenci przyjęci z ostrym zespołem wieńcowym bez NZK celem leczenia interwencyjnego PCI (grupa OZW; n=14; średni wiek 65 ± 8; kobiety 3 (21%); mężczyźni 11 (79%). U tych pacjentów również stosowano kwas acetylosalicylowy (ASA 300 mg, doustnie) i ticagrelor 180 mg. Dawka podtrzymująca dla ASA wynosiła 75 mg na dobę i dla ticagreloru 90 mg dwa razy dziennie. MTH przeprowadzano metodą wewnątrznaczyniową (Coolgard) przez okres 24 godzin z temperaturą docelową 32-34°C. Wszyscy pacjenci mieli ocenianą skuteczność działania inhibitora receptora $P2Y_{12}$ za pomocą testów płytkowych wykorzystując metodę agregometrii optycznej oraz szybkiego testu VeriFyNow-$P2Y_{12}$. Kryterium hamowania płytek krwi przez ticagrelor w metodzie

agregometrii optycznej był próg poniżej 50% agregacji płytek. W przypadku VerifyNow-$P2Y_{12}$, skuteczny poziom hamowania płytek krwi wynosił poniżej 194 jednostek reaktywności płytek krwi (PRU). Próbki krwi do oceny funkcji płytek krwi były pobierane w trzech punktach czasowych: przy przyjęciu do szpitala, bezpośrednio przed podaniem wysycających dawek leku ticagrelor (180 mg) i kwasu acetylosalicylowego (300 mg) (okres T_0), 12-24 godzin po PCI (okres T_1) oraz 48-72 godzin po PCI (okres T_2). Średnia temperatura ciała w grupie MTH_{ADP} i OZW: odpowiednio w czasie T_0 wynosiła 35.3 ± 0.6°C w porównaniu do 36.3 ± 0.5°C; w czasie T_1 wynosiła 32.2 ± 0.1°C vs 36.7 ± 0.4°C i w czasie T_2 wynosiła 36.7 ± 0.1°C vs 36.6 ± 0.4°C.

W grupie MTH nie stwierdziłem zakrzepicy w stencie, a powikłania krwotoczne występowały u 6 (29%) pacjentów, przy braku incydentów krwotocznych w grupie OZW. W ocenie funkcji płytek krwi za pomocą VeriFyNow-$P2Y_{12}$ i agregometrii optycznej wykazałem brak różnic zahamowania płytek krwi przez ticagrelor w okresie T_0, T_1, T_2 między grupami MTH_{ADP} i OZW. W okresie T_1, dla metody LTA i VeriFyNow skuteczne zahamowania PLT przez ticagrelor uzyskało, odpowiednio 19 (95%) pacjentów i 17 (85%) chorych. W okresie T_2 dla metody LTA wszyscy chorzy po NZK leczeni MTH uzyskali pełne zahamowania PLT, a dla metody VeriFyNow jedynie u jednego (5%) pacjenta nie stwierdziłem skutecznego zahamowania PLT.

Uzyskałem potwierdzenie skuteczności podwójnej terapii przeciwpłytkowej (DAPT) złożonej z doustnego inhibitora receptora $P2Y_{12}$ nowej generacji, ticagreloru w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym w leczeniu wspomagającym PCI w warunkach MTH u pacjentów z OHCA. Pacjenci narażeni są jednak na zwiększone

ryzyko występowania powikłań krwotocznych wymagających przetoczenia krwi i leczenie na oddziałach intensywnej terapii kardiologicznej.

10. Abstract

Hypothermia can affect coagulation system and antiplatelet agents efficacy, thus increasing risk of bleeding and/or ischaemic complications as a result of acute thrombosis.

This study was aimed to determine clinical and pharmacological efficiency and safety of ticagrelor, a novel oral $P2Y_{12}$ receptor inhibitor, in combination with acetylsalicylic acid as supportive therapy to PCI in patients of out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) treated with mild therapeutic hypothermia (MTH)

The study included subsequently admitted patients with diagnosis of acute coronary syndrome (ACS) complicated by sudden cardiac arrest. Patients included in the therapeutic hypothermia group (MTHADP group, n=21; mean age 67 ± 10; 4 females (19%); 17 males (81%)), underwent gradual body temperature lowering procedure and received a novel antiplatelet drug - ticagrelor, which is a P2Y12 receptor inhibitor, in addition to routinely used acetylsalicylic acid. Control group consisted of patients with acute coronary syndrome without OHCA, admitted for PCI (ACS group; n=14; mean age 65 ± 8; 3 females (21%); 11 males (79%). These patients also received acetylsalicylic acid (ASA, 300 mg orally) and ticagrelor (180 mg). Maintenance dose of ASA 75 mg daily and of ticagrelor 90 mg twice daily. MTH was performed with use of intravascular system (Coolgard) for 24 hours with target temperature of 32-34°C. In all patients, effectiveness of $P2Y_{12}$ receptor inhibitor was assessed by means of platelet testing using light transmission aggregometry (LTA) and rapid VerifyNow-$P2Y_{12}$. In light transmission aggregometry, the threshold for effective platelet inhibition by ticagrelor was below 50% aggregated platelets. In case of VerifyNow-$P2Y_{12}$, the effective platelet inhibition was defined as below 194 Platelet

Reactivity Units (PRU). Blood samples for platelet function assessment were taken in three time points: on admission, directly before administration of loading doses of ticagrelor (180 mg) and acetylsalicylic acid (300 mg) (T_0), 12-24 hours post-PCI (T_1) and 48-72 hours post-PCI (T_2). Mean body temperature in MTH_{ADP} and ACS was: in point T_0, 35.3 ± 0.6°C vs 36.3 ± 0.5°C; in point T_1, 32.2 ± 0.1°C vs 36.7 ± 0.4 °C; and in point T_2, 36.7 ± 0.1°C vs 36.6 ± 0.4°C, respectively.

In MTH group, there were no cases of stent thrombosis, and there were 6 cases of bleeding complications (29%), while in ACS group there were no bleeding incidents. I have demonstrated no difference of platelet inhibition by ticagrelor between MTH_{ADP} and ACS groups in all three time points as tested with VerifyNow-$P2Y_{12}$ and light transmission aggregometry methods. In point T_1, effective platelet inhibition by ticagrelor as assessed by LTA and VerifyNow was achieved in 19 (95%) and 17 (85%) patients, respectively. In point T_2, all OHCA patients treated with MTH achieved full platelet inhibition as measured by LTA, and there was only one patient (5%) without effective platelet inhibition in VerifyNow assessment.

This proved the effectiveness of dual antiplatelet therapy (DAPT), consisting of ticagrelor, a novel oral $P2Y_{12}$ receptor inhibitor, in combination with acetylsalicylic acid as supportive therapy to PCI in patients of out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) treated with mild therapeutic hypothermia (MTH). However, these patients are exposed to risk of bleeding complications requiring blood transfusion and hospitalization in intensive cardiology care units.

11. Piśmiennictwo

1. Penela D, Magaldi M, Fontanals J, et al. Hypothermia in Acute Coronary Syndrome. J Am Coll Cardiol. 2013;61(6):686-687.

2. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2007;357(20):2001-2015.

3. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2009;373(9665):723-731.

4. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2009;361(11):1045-1057.

5. Jensen LO, Maeng M, Kaltoft A, et al. Stent Thrombosis, Myocardial Infarction, and Death After Drug-Eluting and Bare-Metal Stent Coronary Interventions. J Am Coll Cardiol. 2007;50(5):463-470.

6. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. JAMA. 2005;293(17):2126–2130.

7. Ong ATL, Hoye A, Aoki J, et al. Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation. J Am Coll Cardiol. 2005;45(6):947-953.

8. de la Torre-Hernández JM, Alfonso F, Hernández F, et al. Drug-Eluting Stent Thrombosis. Results From the Multicenter Spanish Registry ESTROFA (Estudio ESpañol sobre TROmbosis de stents FArmacoactivos). J Am Coll Cardiol. 2008;51(10):986-990.

9. Orban M, Mayer K, Morath T, et al. The impact of therapeutic hypothermia on on-treatment platelet reactivity and clinical outcome in cardiogenic shock patients undergoing primary PCI for acute myocardial infarction: Results from the ISAR-SHOCK registry. Thromb Res. 2015;136(1):87-93.

10. Siller-Matula JM, Delle Karth G. Dual platelet inhibitors in intensive care units. Med Klin Intensivmed Notfmed. 2014;109(6):429-436.

11. Nguyen NQ, Chapman MJ, Fraser RJ, et al. The effects of sedation on gastric emptying and intra-gastric meal distribution in critical illness. Intensive Care Med. 2008;34(3):454-460.

12. Noc M, Fajadet J, Lassen JF, et al. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest : a consensus statement from the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)/ Stent for Life (SFL) groups. EuroIntervention. 2014;10(1):31-7.

13. Ruzicka J, Stengl M, Bolek L, Benes J, Matejovic M, Krouzecky A. Hypothermic anticoagulation. Blood Coagul Fibrinolysis. 2012;23(4):285-289.

14. Kilgannon JH, Roberts BW, Reihl LR, et al. Early arterial hypotension is common in the post-cardiac arrest syndrome and associated with increased in-hospital mortality. Resuscitation. 2008;79(3):410-416.

15. Angiolillo DJ. Variability in Responsiveness to Oral Antiplatelet Therapy. Am J Cardiol. 2009;103(3):27A-34A.

16. Bjelland TW, Hjertner Øyvind, Klepstad P, Kaisen K, Dale O, Haugen BO. Antiplatelet effect of clopidogrel is reduced in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. Resuscitation. 2010;81(12):1627-1631.

17. Högberg C, Erlinge D, Braun OÖ. Mild hypothermia does not attenuate platelet aggregation and may even increase ADP-stimulated platelet aggregation after clopidogrel treatment. Thromb J. 2009;7(1):2.

18. Manoukian S V., Feit F, Mehran R, et al. Impact of Major Bleeding on 30-Day Mortality and Clinical Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes. An Analysis From the ACUITY Trial. J Am Coll Cardiol. 2007;49(12):1362-1368.

19. Bednar F, Kroupa J, Ondrakova M, Osmancik P, Kopa M, Motovska Z. Antiplatelet efficacy of P2Y12 inhibitors (prasugrel, ticagrelor, clopidogrel) in patients treated with mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest due to acute myocardial infarction. J Thromb Thrombolysis. 2016;41(4):549-555.

20. Weeks PA, Sieg A, Paruthi C, Rajapreyar I. Antiplatelet Therapy Considerations in Ischemic Cardiogenic Shock. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2015;20(4):370-377.

21. Moudgil R, Al-Turbak H, Osborne C, Hibbert B, So DYF, Le May MR. Superiority of Ticagrelor Over Clopidogrel in Patients After Cardiac Arrest Undergoing Therapeutic Hypothermia. Can J Cardiol. 2014;30(11):1396-1399.

22. Steblovnik K, Blinc A, Mijovski MB, Fister M, Mikuz U, Noc M. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest Undergoing Percutaneous Coronary Intervention and Hypothermia. Circulation. 2016;134(25).

23. Gouffran G, Rosencher J, Bougouin W, et al. Stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: Are the new P2Y12 inhibitors really more effective than clopidogrel? Resuscitation. 2016;98:73-78.

24. Jiménez-Brítez G, Freixa X, Flores-Umanzor E, et al. Out-of-hospital cardiac arrest and stent thrombosis: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with primary percutaneous coronary intervention under mild therapeutic hypothermia. Resuscitation. 2017;114:141-145.

25. Tilemann LM, Stiepak J, Zelniker T, et al. Efficacy of enteral ticagrelor in hypothermic patients after out-of-hospital cardiac arrest. Clin Res Cardiol. 2016;105(4):332-340.

26. Ratcovich H, Sadjadieh G, Andersson HB, et al. The effect of TIcagrelor administered through a nasogastric tube to COMAtose patients undergoing acute percutaneous coronary intervention: the TICOMA study. EuroIntervention. 2017;12(14):1782-1788.

27. Kander T, Dankiewicz J, Friberg H, Schött U. Platelet aggregation and clot formation in comatose survivors of cardiac arrest treated with induced hypothermia and dual platelet inhibition with aspirin and ticagrelor; a prospective observational study. Crit Care. 2014;18(5):495.

28. Jeppesen AN, Kirkegaard H, Ilkjær S, Hvas AM. Influence of temperature on thromboelastometry and platelet aggregation in cardiac arrest patients undergoing targeted temperature management. Crit Care. 2016;20(1):118.

29. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. 2012;33(20):2569-2619.

30. Culebras A, Kase CS, Masdeu JC, et al. Practice guidelines for the use of imaging in transient ischemic attacks and acute stroke. A report of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke. 1997;28(7):1480-1497.

31. Accumetrics: VerifyNow System. User Manual. Company Technical Booklet, 2009.

32. Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G, et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. Lancet. 2013;382(9892):614-623.

33. Kuliczkowski W, Witkowski A, Watala C, et al. Resistance to oral antiplatelet drugs - a Position Paper of the Working Group on antiplatelet drug resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society. Kardiol Pol 2008;66(4):470-476.

34. Investigators TG. An International Randomized Trial Comparing Four Thrombolytic Strategies for Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med. 1993;329(10):673-682.

35. Born GV. Aggregation of blood platelets by adenosine and its reversal. Nature. 1962;195:927.

36. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin “resistance” and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. Bmj. 2008;336(7637):195-198.

37. Tantry US, Bonello L, Aradi D, et al. Consensus and Update on the Definition of On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate Associated With Ischemia and Bleeding. J Am Coll Cardiol. 2013;62(24):2261-2273.

38. Aradi D, Storey RF, Komócsi A, et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Eur Heart J. 2014;35(4):209-215.

39. Ibrahim K, Christoph M, Schmeinck S, et al. High rates of prasugrel and ticagrelor non-responder in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. Resuscitation. 2014;85(5):649-656.

40. Adamski P, Koziński M, Ostrowska M, et al. Overview of pleiotropic effects of platelet P2Y12 receptor inhibitors. Thromb Haemost. 2014;112(2):224-42.

41. Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, et al. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: The PLATO (PLATelet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy. J Am Coll Cardiol. 2010;56(18):1456-1462.

42. Wolfrum S, Pierau C, Radke PW, Schunkert H, Kurowski V. Mild therapeutic hypothermia in patients after out-of-hospital cardiac arrest due to acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing immediate percutaneous coronary intervention. Crit Care Med. 2008;36(6):1780-1786.

43. Zimmermann S, Flachskampf FA, Schneider R, et al. Mild therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest complicating ST-elevation myocardial infarction: Long-term results in clinical practice. Clin Cardiol. 2013;36(7):414-421.

44. Mehran R, Rao S V, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. Circulation. 2011;123(23):2736-2747.

45. Brinkman ACM, Ten Tusscher BL, de Waard MC, de Man FR, Girbes ARJ, Beishuizen A. Minimal effects on ex vivo coagulation during mild therapeutic hypothermia in post cardiac arrest patients. Resuscitation. 2014;85(10):1359-1363.

46. Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis-like" syndrome. Circulation. 2002;106(5):562-568.

Podsumowanie badania

W grupie pacjentów przyjętych w celu leczenia interwencyjnego ostrego zespołu wieńcowego powikłanego zatrzymaniem krążenia udokumentowano istotne zahamowanie aktywności płytek krwi, w odpowiedzi na inhibitor receptora $P2Y_{12}$ nowej generacji, ticagrelor podany doustnie w warunkach terapeutycznie obniżonej do 32-34 stopni Celsjusza temperatury ciała (MTH). Stopień zahamowania aktywności płytek krwi był w tych warunkach podobny, jak w grupie kontrolnej u przytomnych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, leczonych interwencyjnie w warunkach normotermii.

Uzyskałem potwierdzenie skuteczności klinicznej podwójnej terapii przeciwpłytkowej (DAPT) złożonej z doustnego inhibitora receptora $P2Y_{12}$ nowej generacji, ticagreloru w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym w leczeniu wspomagającym PCI w warunkach MTH u pacjentów z OHCA wyrażającej się brakiem incydentów zakrzepowo-zatorowych. W tej grupie chorych obserwowałem jednak występowanie zwiększonej ilości poważnych powikłań krwotocznych, co wiązało się

z koniecznością monitorowania na oddziale intensywnej terapii i leczenia transfuzją krwi.

Dalszy przebieg kliniczny i stan neurologiczny w tej grupie chorych był korzystny i zależał od mechanizmu zatrzymania krążenia, obecności i wczesnego rozpoczęcia resuscytacji krążeniowo-oddechowej, czasu przywrócenia spontanicznego krążenia, braku objawów wstrząsu i niewydolności nerek oraz niezależnie od zastosowania skutecznej angioplastyki wieńcowej uzupełnionej łagodną hypotermią terapeutyczną.

Study summary

In the group of patients admitted for interventional management of acute coronary syndrome complicated with cardiac arrest, significant inhibition of platelet activity in response to ticagrelor - a novel $P2Y_{12}$ receptor inhibitor - has been documented in mild therapeutic hypothermia (MTH) conditions (32-34 degrees Celsius). The degree of platelet activity inhibition in this group was similar to the control group - conscious acute coronary syndrome patients treated interventionally in normothermic condition.

Clinical efficiency of dual antiplatelet therapy (DAPT), consisting of ticagrelor, a novel oral $P2Y_{12}$ receptor inhibitor, in combination with acetylsalicylic acid, as a therapy supportive to PCI in MTH conditions in out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) patients, defined as freedom from thromboembolic events, has been confirmed. However, increased numbers of severe bleeding complications was observed in this group, what required intensive care unit (ICU) monitoring and blood transfusion therapy.

Further clinical course and neurological condition in this group was favourable and dependent on cardiac arrest mechanism, occurrence and timing of early cardiopulmonary resuscitation, time to return of spontaneous circulation, lack of shock and renal failure, and, independently, on effective coronary angioplasty supplemented by mild therapeutic hypothermia.