

KIỂM SOÁT NHIỆT ĐỘ VÀ CHĂM SÓC SAU NGỪNG TIM HIỆN ĐẠI

Jon C. Rittenberger, M.D., and Clifton W. Callaway, M.D., Ph.D.

N Engl J Med 2013; 369:2262-2263 | December 5, 2013 | DOI: 10.1056/NEJMe1312700

Hồi sinh tim phổi (CPR) hiện đại bắt đầu từ năm 1960, khi các bác sĩ lâm sàng truyền tải những điều quan sát được về ép ngực bên ngoài từ phòng thí nghiệm sang bệnh nhân.[1] CPR làm tăng sự sống sót cho các bệnh nhân ngừng tuần hoàn bên ngoài phòng mổ từ không cho tới một vài trường hợp. Sự cải thiện khả năng sống sót từ CPR tăng lên khi có nhiều người được đào tạo về CPR hơn và khi máy khử rung tim có thể sách tay được và triển khai được tại nhiều địa điểm hơn. Thật không may, một loạt các tổn thương não lại bắt đầu trong vòng vài phút sau ngừng tim, kèm theo hậu quả mà hầu hết bệnh nhân có sự hồi phục các hoạt động của tim không thể sống sót để ra viện hoặc ở trong tình trạng tổn thương thần kinh nặng nề. Đầu những năm 2000, tỷ lệ sống sót sau ngừng tim bên ngoài bệnh viện vẫn chiếm từ 7% đến 8%.[2] Khoảng một phần tư số bệnh nhân có lại mạch sau CPR, và khoảng một phần ba số bệnh nhân với những thành công bước đầu này sống sót trong bệnh viện.

Các hậu quả nặng nề của tổn thương não sau CPR đã khuấy động nhiều thập kỷ nghiên cứu về sinh lý bệnh và phương pháp điều trị tiềm năng đối với tổn thương thiếu máu toàn bộ não. Bởi vì ngừng tim là một cấp cứu không thể dự đoán cho nên phương pháp điều trị (treatment) hữu ích trên lâm sàng đối với tổn thương não sau CPR không chỉ tiến hành như các biện pháp tiền điều trị (pretreatment) mà điều trị phải bắt đầu ngay sau CPR hoặc ngay sau tái lập tuần hoàn. Cho tới nay, sự can thiệp một cách mạnh mẽ chỉ đáp ứng các thông số là làm giảm nhẹ nhiệt độ cơ thể (từ 37⁰C đến giữa 32⁰C và 35⁰C) trong tối thiểu 5 giờ sau tái lập tuần hoàn.[3]

Năm 2002, hai thử nghiệm kiểm chứng ngẫu nhiên đã cho thấy rằng gây hạ thân nhiệt nhẹ trong 12 hoặc 24 giờ đã làm tăng tỷ lệ sống sót và làm cải thiện các kết cục về thần kinh cho những bệnh nhân ngừng tim ngoài bệnh viện được lựa chọn tốt.[4, 5] Liệu pháp gây hạ thân nhiệt (induced hypothermia) sau ngừng tim đã được áp dụng rộng rãi và bây giờ nó được ủng hộ bởi các hướng dẫn quốc tế.[6] Thực hiện liệu pháp gây hạ thân nhiệt làm tăng tỷ lệ sống sót, ngay cả khi áp dụng đối với những thuần tập bệnh nhân được lựa chọn nghiên cứu kém hơn so với các thử nghiệm đầu tiên.[7]

Một thử nghiệm ngẫu nhiên mới được báo cáo gần đây trong tạp chí NEJM được thực hiện bởi Nielsen và cộng sự[8] đã đặt ra câu hỏi liệu nhiệt độ thấp hơn thực sự

có lợi ích cho bệnh nhân sau ngừng tim không. Khi 939 bệnh nhân đã tái lập tuần hoàn tự nhiên sau CPR được chỉ định kiểm soát nhiệt độ theo mục tiêu (targeted temperature management) tại mức hoặc 33°C hoặc 36°C sau ngừng tim thì tỷ lệ sống sót (51%) và kết cục thần kinh tốt (47% - 48%) không khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm. Nghiên cứu thuyết phục này có cỡ mẫu gấp hơn hai lần cỡ mẫu của các thử nghiệm đầu tiên gộp lại (tuyển chọn tổng cộng 352 bệnh nhân) và đã được thực hiện với sự chú trọng một cách tỉ mỉ tới chăm sóc sức tích cực hiện đại. Kết luận cuối cùng là không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa nhiệt độ gần bình thường (36°C) và liệu pháp gây hạ thân nhiệt (33°C) có vẻ mâu thuẫn với các thử nghiệm trước đây và các nghiên cứu đã triển khai.

Một trong những đổi mới tốt nhất ở thử nghiệm này là sự tuân thủ một phác đồ cho việc dùng điều trị hỗ trợ sự sống. Hầu hết các nghiên cứu chăm sóc sau ngừng tim trước đây bị sai số nhiều bởi thực tế rằng nguyên nhân phổ biến nhất gây tử vong là việc dùng hỗ trợ sự sống do tiên lượng thần kinh xấu một cách cảm tính. Điều chết tiệt này là có vấn đề trong các thử nghiệm bởi vì không có phương pháp cụ thể nào để xác minh tiên lượng lâu dài. Các tác giả hiện nay đã mô tả một cách rõ ràng phương pháp tiếp cận của họ đối với 26% bệnh nhân có dùng chăm sóc trước khi xuất viện.

Có nhiều cách giải thích phù hợp cho việc không thấy lợi ích từ nhiệt độ thấp hơn ở bệnh nhân ngừng tim. Quần thể được lựa chọn kém hơn các nghiên cứu trước đây, bao gồm cả những bệnh nhân có nhịp tim có thể “đánh sóc” được (ví dụ: rung thất và nhịp nhanh thất vô mạch) và những bệnh nhân có nhịp tim không thể “đánh sóc” được (ví dụ: vô tâm thu và hoạt động điện thế vô mạch). Hiện đã có sự tiến bộ về chăm sóc tích cực trong suốt thập kỷ qua, và những tiến bộ về chăm sóc bệnh nhân có thể đã làm giảm những lợi ích gia tăng tiềm năng của biện pháp can thiệp (liệu pháp gây hạ thân nhiệt) đơn thuần. Ngoài ra, mức độ nặng của bệnh khác nhau rất lớn trong số bệnh nhân ngừng tim, và có thể có các phân nhóm bệnh nhân được hưởng lợi từ liệu pháp gây hạ thân nhiệt nhưng đã không được chỉ định sớm. Đặc biệt nếu mức độ hoặc thời gian hạ thân nhiệt được điều chỉnh để phù hợp với mức độ nặng của tổn thương não thì các lợi ích cho một phân nhóm có thể bị bỏ qua trong một thử nghiệm với một mức hạ thân nhiệt cho tất cả những người có triển vọng.

Một cách lý giải khác về các kết quả này là họ đã củng cố tầm quan trọng của việc kiểm soát nhiệt độ, thậm chí trong khi họ đặt câu hỏi liệu 33°C có phải là nhiệt độ tốt nhất. Ví dụ, nhiều bệnh nhân trong nhóm “nhiệt độ bình thường” ở những

ngiên cứu trước đây thực tế đã có sốt cao,[4, 5] mà điều này là có hại.[9, 10]. Tỷ lệ kết cục tốt khác thường ở cả hai nhóm nhiệt độ 33⁰C và 36⁰C trong thử nghiệm hiện nay có thể phản ánh được việc dự phòng tăng thân nhiệt tích cực. Với bất cứ cơ chế nào, thì có vẻ rõ ràng rằng chúng ta không nên đi ngược lại về với cách thức chăm sóc trước năm 2002 mà không kiểm soát nhiệt độ một chút nào.

Có lẽ thông điệp quan trọng nhất được rút ra từ thử nghiệm này là chăm sóc tích cực và hiện đại mà bao gồm tập trung kiểm soát nhiệt độ sẽ làm cho cơ hội sống sót nhiều hơn tử vong khi bệnh nhân nhập viện sau CPR. Ngược lại với một thập kỷ trước, một nửa thay vì một phần ba số bệnh nhân tái lập tuần hoàn tự nhiên có thể hy vọng sống sót tại bệnh viện. Một vài lĩnh vực y học được hưởng lợi từ những tiến bộ tuyệt đối như vậy trong khoảng thời gian tương tự. Các nghiên cứu trong tương lai có thể tiếp tục hoàn thiện phác đồ, xác định các phân nhóm mà được hưởng lợi từ các liệu pháp tách biệt, và làm sáng tỏ cách điều chỉnh nhiệt độ tốt nhất hoặc các biện pháp can thiệp khác đối với mỗi bệnh cảnh của bệnh nhân.

Temperature Management and Modern Post–Cardiac Arrest Care

Jon C. Rittenberger, M.D., and Clifton W. Callaway, M.D., Ph.D.

N Engl J Med 2013; 369:2262-2263 | December 5, 2013 | DOI: 10.1056/NEJMe1312700

Modern cardiopulmonary resuscitation (CPR) began in 1960, when clinicians translated observations about external chest compressions from the laboratory to patients.[1] CPR increased survival for patients who had cardiopulmonary collapse outside of the operating room from none to a few. Incremental improvements in the survivorship from CPR occurred as more persons were trained in CPR and as defibrillators became portable and were deployed in more locations. Unfortunately, a cascade of brain injury begins within minutes after cardiac arrest, with the consequence that most patients who had return of cardiac activity did not survive to leave the hospital or did so in a neurologically devastated state. In the early 2000s, overall survival after cardiac arrest outside the hospital remained about 7 to 8%.[2] About one quarter of patients regained pulses after CPR, and about one third of the patients with those initial successes survived hospitalization.

The devastating effects of post-CPR brain injury stimulated decades of investigation into the pathophysiology of, and potential treatments for, global brain ischemia. Because cardiac arrest is an unpredictable emergency, clinically useful treatments for post-CPR brain injury must work not just as pretreatments but even when initiated after CPR or after restoration of circulation. To date, the only intervention robustly meeting these specifications is mild reduction of body temperature (from 37°C to between 32 and 35°C) for at least 5 hours after restoration of circulation.[3]

In 2002, two randomized, controlled trials showed that induction of mild hypothermia for 12 or 24 hours increased survival and improved neurologic outcomes for very select patients with out-of-hospital cardiac arrest.[4, 5] Induced hypothermia after cardiac arrest gained widespread use and is now advocated by international guidelines.[6] Implementation of induced hypothermia increased survival, even when applied to less selected cohorts of patients than studied in the original trials.[7]

A new randomized trial now reported in the *Journal* by Nielsen et al.[8] questions whether lower temperatures actually benefit patients after cardiac arrest. When 939 patients with return of spontaneous circulation after CPR were assigned to targeted temperature management at either 33°C or 36°C after cardiac arrest, survival

(51%) and a good neurologic outcome (47 to 48%) did not differ significantly between groups. This superbly executed study is more than twice the size of the original trials combined (which enrolled a total of 352 patients) and was conducted with meticulous attention to modern intensive care. The overall conclusion that there is no significant difference between a near-normal temperature (36°C) and induced hypothermia (33°C) seems to contradict the previous trials and implementation studies.

One of the greatest innovations in this trial is adoption of a protocol for withdrawal of life-sustaining treatment. Almost all prior studies of post-cardiac arrest care are tainted by the fact that the most common cause of death is withdrawal of life support because of perceived poor neurologic prognosis. This confounder is problematic in trials because there are almost no certain methods to establish long-term prognosis. The current authors have clearly delineated their approach for the 26% of patients who had withdrawal of care before hospital discharge.

There are multiple possible explanations for the absence of benefit from lower temperatures in patients with cardiac arrest. The population was less select than in previous trials, including patients with shockable rhythms and those with nonshockable rhythms. There has been evolution of intensive care over the past decade, and improvements in patient care may have reduced the potential incremental benefits of a single intervention. In addition, illness severity varies greatly among patients with cardiac arrest, and there may be subgroups of patients who do benefit from induced hypothermia but who were not designated in advance. Particularly if the degree or duration of hypothermia must be adjusted to match the severity of brain injury, the benefits to a subgroup may be missed in a trial of one regimen of hypothermia for all comers.

One interpretation of these results is that they reinforce the importance of controlling temperature, even while they question whether 33°C is the best temperature. For example, many patients in the “normothermia” group of the older trials actually became hyperthermic,[4, 5] which is deleterious.[9, 10] The exceptional rates of good outcomes in both the 33°C and 36°C groups in the present trial may reflect the active prevention of hyperthermia. Whatever the mechanisms, it seems clear that we should not regress to a pre-2002 style of care that does not manage temperature at all.

Perhaps the most important message to take from this trial is that modern, aggressive care that includes attention to temperature works, making survival more likely than death when a patient is hospitalized after CPR. In contrast to a decade ago, one half instead of one third of patients with return of spontaneous circulation after CPR can expect to survive hospitalization. Few medical situations have enjoyed such absolute improvement over the same time period. Future studies can continue to refine protocols, define subgroups that benefit from individual therapies, and clarify how to best adjust temperature or other interventions to each patient's illness.

Tài liệu tham khảo/Reference

1. Moss, A.J., et al., *Closed-chest cardiac massage. 1960*. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2001. **6**(1): p. 78-80.
2. Nichol, G., et al., *Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome*. Jama, 2008. **300**(12): p. 1423-31.
3. Coimbra, C. and T. Wieloch, *Moderate hypothermia mitigates neuronal damage in the rat brain when initiated several hours following transient cerebral ischemia*. Acta Neuropathol, 1994. **87**(4): p. 325-31.
4. *Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest*. N Engl J Med, 2002. **346**(8): p. 549-56.
5. Bernard, S.A., et al., *Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia*. N Engl J Med, 2002. **346**(8): p. 557-63.
6. Peberdy, M.A., et al., *Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care*. Circulation, 2010. **122**(18 Suppl 3): p. S768-86.
7. Kim, Y.M., et al., *Does therapeutic hypothermia benefit adult cardiac arrest patients presenting with non-shockable initial rhythms?: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies*. Resuscitation, 2012. **83**(2): p. 188-96.

8. Nielsen, N., et al., *Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest*. N Engl J Med, 2013. **369**(23): p. 2197-206.
9. Zeiner, A., et al., *Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome*. Arch Intern Med, 2001. **161**(16): p. 2007-12.
10. Gebhardt, K., et al., *Prevalence and effect of fever on outcome following resuscitation from cardiac arrest*. Resuscitation, 2013. **84**(8): p. 1062-7.