

**Practice guideline summary:  
Reducing brain injury  
following cardiopulmonary resuscitation**

Report of the Guideline Development, Dissemination,  
and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology

**Краткое практическое руководство:  
Ограничение церебрального повреждения  
после сердечно-легочной реанимации**

Отчет подкомитета Американской Академии Неврологии  
по разработке, распространению и внедрению практических рекомендаций

*Перевод Науменко Андрея Анатольевича*

**РЕЗЮМЕ**

**Цель:** оценить научно доказательные данные и выработать обоснованные рекомендации для проведения экстренных вмешательств с целью ограничения церебрального повреждения у взрослых пациентов, находящихся в коматозном состоянии после успешной сердечно-легочной реанимации.

**Методы:** была пересмотрена опубликованная литература с 1966 года по 29 августа 2016 года с использованием научно обоснованной классификации соответствующих статей.

**Результаты и рекомендации.**

Для пациентов, находящихся в коматозном состоянии, после внебольничной остановки сердца (out hospital cardiac arrest - ОНСА), вследствие либо безпульсовой желудочковой тахикардии (VT), либо фибрилляции желудочков (VF), терапевтическая гипотермия (ТН; 32-34<sup>0</sup>С в течение 24 часов), весьма вероятно может быть эффективной для улучшения функционального неврологического исхода и выживаемости по сравнению с пациентами без проведения ТН после ОНСА (Уровень А).

Для пациентов, находящихся в коматозном состоянии, после ОНСА, вследствие либо VT/VF, либо асистолии/безпульсовой электрической активности (РЕА), целевая температура (36<sup>0</sup>С в течение 24 часов с последующим нагреванием в течение 8 часов до 37<sup>0</sup>С и поддержание температуры ниже 37.5<sup>0</sup>С в течение 72 часов), вероятно, также эффективна, как ТН, и является приемлемой альтернативой (Уровень В).

Для пациентов, находящихся в коматозном состоянии, после ОНСА, вследствие РЕА/асистолии, ТН возможно, улучшает выживаемость и функциональный неврологический исход на момент выписки из стационара по сравнению со стандартной терапией (Уровень С).

Догоспитальное охлаждение в качестве дополнения к ТН, весьма вероятно, будет неэффективно для дальнейшего улучшения неврологических результатов и выживаемости и не должно использоваться (Уровень А).

Также рассмотрены другие фармакологические и нефармакологические стратегии (применяемые с или без сопутствующей ТН). *Neurology*® 2017; 88: 1-9

**АББРЕВИАТУРЫ:**

**AAN (American Academy of Neurology)** - Американская академия неврологии;

**AE (adverse event)** – побочные эффекты;

**CI (confidence interval)** - доверительный интервал;

**CPC (Cerebral Performance Category)** – категория церебральной эффективности;

**CPR (cardiopulmonary resuscitation)** - сердечно-легочная реанимация;

**ЕСМО (extracorporeal membrane oxygenation)** - экстракорпоральная мембранная оксигенация;

**HF (hemofiltration)** - гемофильтрация;

**ИНСА (in-hospital cardiac arrest)** - остановка сердца в стационаре;

**ОНСА (out-hospital cardiac arrest)** - остановка сердца вне стационара;

**РЕА (pulseless electrical activity)** – безпульсовая электрическая активность;

**RD (risk difference)** – разница в рисках;

**ROSC (return of spontaneous circulation)** - восстановление спонтанного кровообращения;

**ТН (therapeutic hypothermia)** - терапевтическая гипотермия;

**ТТМ (targeted temperature management)** - целевое управление температурой;

**VT (ventricular tachycardia)** - желудочковая тахикардия;



**VF (ventricular fibrillation)** – фибрилляция желудочков.

Исходы у пациентов после нетравматической остановки сердца неутешительны. Только 6% -9,6% всех пациентов с ОНСА и, примерно 22,3% пациентов с ИНСА доживают до выписки из стационара [1,2,3]. Церебральное повреждение, связанное с остановкой сердца является основным фактором смертности и инвалидизации [3]. До недавнего времени, экстренная терапия в раннем постреанимационном периоде у выживших пациентов после остановки сердца, была направлена главным образом на коррекцию системных повреждений и неврологическое лечение, ориентированное, главным образом, на прогнозирование и проведение симптоматической терапии неврологических осложнений. В последнее время возрос интерес к проведению нейропротекторных вмешательств, способствующих улучшению выживаемости и самостоятельности выживших пациентов [4].

В настоящем резюме освещаются результаты исследований, выводы и практические рекомендации, рассматривающие имеющиеся данные о нейропротекторных вмешательствах у взрослых пациентов, находящихся в коматозном состоянии после успешной сердечно-легочной реанимации, с особым вниманием к результатам хорошего неврологического восстановления, инвалидизации и смерти. Полный текст данного руководства доступен в качестве дополнения к данным на *Neurology.org*. Приложения e-1 и e-2 и ссылки e1-e3, приведенные в этом резюме, доступны в полном руководстве.

В руководстве рассматриваются три вопроса:

1. Улучшает ли исходы индуцированная умеренная терапевтическая гипотермия (ТН) или целевое управление температурой (ТТМ) у взрослых пациентов с нетравматической остановкой сердца, находящихся после успешной CPR в коматозном состоянии?
2. Улучшает ли исходы использование предполагаемых нейропротекторных препаратов у взрослых пациентов с нетравматической остановкой сердца, находящихся после успешной CPR в коматозном состоянии?
3. Улучшает ли исходы другие медицинские вмешательства или комбинация вмешательств у взрослых пациентов с нетравматической остановкой сердца, находящихся после успешной CPR в коматозном состоянии?

**ОПИСАНИЕ АНАЛИТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА**

Американская академия неврологии (AAN) создала группу экспертов для разработки этого практического руководства (Приложения e-1 и e-2 полнотекстового руководства) в соответствии с процессом, описанным в документе AAN 2004 года по разработке практических клинических руководств [5]. Описание точной стратегии поиска литературы и процесс рассмотрения доказательств доступен в полнотекстовом руководстве. Рекомендации основаны на исследованиях Класса I, II и III (таблица e-1).

**АНАЛИЗ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ**

1. *Улучшает ли исходы индуцированная умеренная терапевтическая гипотермия (ТН) или целевое управление температурой (ТТМ) у взрослых пациентов с нетравматической остановкой сердца, находящихся после успешной CPR в коматозном состоянии?*



ТН определяется как температура тела ядра 32-34°C и достигается различными способами. Исследования различаются по типу исходного сердечного ритма, приведшего к остановке сердечной деятельности. VT или VF являются показанием к немедленной дефибрилляции (неустойчивый сердечный ритм, требующий проведения дефибрилляции), тогда как асистолия и РЕА не требуют проведения дефибрилляции (неустойчивый сердечный ритм, при котором дефибрилляция будет безуспешна). Поскольку эти группы значительно различаются по причине (РЕА/асистолия связана с многочисленными не кардиологическими причинами), исходам (смертность выше у пациентов с РЕА/асистолей) [4] и потенциальному ответу на проведение ТН, результаты исследований отдельно для пациентов с VT/VF и РЕА/асистолия описаны преимущественно для вопроса 1.

**Первоначальный сердечный ритм: VT/VF.** Четыре исследования Класса I обеспечивали проведение ТН (32-34°C) у пациентов, находящихся в коматозном состоянии после успешной CPR вследствие VT/VF, после ROSC. В первом исследовании [6] в качестве основного результата использовался критерий CPC (Cerebral Performance Category), включающий 5 категорий [7]:

- 1 = хорошее восстановление,
- 2 = умеренная инвалидизация,
- 3 = тяжелая инвалидизация,
- 4 = вегетативное состояние,
- 5 = смерть;

Эта шкала также часто использовалась в других исследованиях, несмотря на то, что другие исследования в этом разделе [8-10] определяли хороший результат иначе. Результаты приведены в таблице 1. Также были описаны различия в побочных эффектах между группами.

**Таблица 1.** Ответ на ТН у пациентов с VT/VF как причины остановки сердца после ROSC.

Исследование/класс	Вмешательство	Благоприятный неврологический исход	Смерть
Гипотермия после остановки сердца Исследовательская группа 2002 год [6] (Класс I)	ТН (32-34°C в течение 24 часов с последующим пассивным согреванием в течение 8 часов) или не проведение ТН	RD 16% в пользу ТН (95% CI 4% - 27%) через 6 месяцев	RD 14% (95% CI 3% - 26%) с меньшей смертностью в группе ТН через 6 месяцев
Bernard et al. [8] (Класс I)	ТН (33°C в течение 12 часов, затем активное согревание в течение 6 часов) или не проведение ТН	RD 22% в пользу ТН (95% CI 1% - 43%) при выписке	Нет данных
Nielsen et al. [9] (Класс I)	ТН (33°C в течение 24 часов) или ТТМ (целевая температура ядра 36°C в течение 24 часов), с последующим согреванием в течение 8 часов до 37°C, с поддержанием температуры тела ниже 37.5°C в течение 72 часов после остановки сердца	Нет данных	HR 1.06 в пользу ТН (95% CI 0.84-1.34) при окончании исследования
Lopez-de-Sa et al. [10] (Класс I)	ТН (34°C или 32°C в течение 24 часов) с использованием внутрисосудистого охлаждения	RD 46% в пользу 32°C (95% CI 13% - 79%) через 6 месяцев; не является существенным после коррекции множественных факторов	Нет данных



*Выводы и рекомендации.*

1. Для пациентов, находящихся в коматозном состоянии после успешной CPR после остановки сердца вследствие VT/VF, ТН (32-34<sup>0</sup>С в течение 24 часов), весьма вероятно, будет эффективна в улучшении неврологических результатов и выживаемости в сравнении с пациентами без проведения ТН (2 исследования Класса I). Это вмешательство должно быть использовано (Уровень А).

2. Для пациентов, находящихся в коматозном состоянии после успешной CPR после остановки сердца вследствие VT/VF или РЕА/асистолии, ТТМ (36<sup>0</sup>С в течение 24 часов с последующим согреванием в течение 8 часов до температуры 37<sup>0</sup>С и поддержанием температуры тела ниже 37.5<sup>0</sup>С до 72 часов после остановки сердца), вероятно, также эффективно как и ТН в улучшении неврологических исходов и выживаемости (1 исследование Класса I) и является приемлемой альтернативой ТН (Уровень В).

3. Для пациентов, находящихся в коматозном состоянии после успешной CPR после остановки сердца вследствие VF, недостаточно доказательств в поддержку или опровержение ТН с температурным режимом 32<sup>0</sup>С против 34<sup>0</sup>С из-за отсутствия статистической достоверности (исследования Класса III, уровень U).

*Клинический контекст.*

В исследовании, посвященном ТТМ [9], пациенты в обеих группах были охлаждены до достижения целевой температуры либо 33<sup>0</sup>С, либо 36<sup>0</sup>С. Это исследование сравнивало 2 уровня охлаждения и не должно интерпретироваться как сравнение группы охлаждения с группой без охлаждения. Также примечательно, что 72 часа при ТТМ длиннее, чем периоды ТН в других двух исследованиях (24 часа ТН + 8 часов согревания [6] и 12 часов ТН + 6 часов согревания [8]). Хотя результаты считаются эквивалентными, различия в дизайне исследования могут быть важны для достижения результатов. Предыдущие исследования [6,8] были сосредоточены на поддержание методов терапии без проведения ТН без контроля за лихорадкой и определения клиницистами способа и времени прогнозирования и отмены поддерживающих жизнь методов лечения, тогда как исследование ТТМ [9] фокусировалось на контроле лихорадки и предоставляло определенный прогностический протокол, приводящий к более длительному периоду наблюдения после активного вмешательства. Хотя исследования придавали особое значение температуре и медицинским вмешательствам, сроки принятия решений по поводу отмены мероприятий жизнеобеспечения, могут также влиять на результаты. Несмотря на методологические различия между исследованиями ТН и ТТМ, доступные данные сильно поддерживают использование контроля температуры.

***Первоначальный сердечный ритм: РЕА/асистолия.***

Одно исследование Класса I и 12 исследований Класса III изучали индуцированную умеренную гипотермию (32-34<sup>0</sup>С) у пациентов, находящихся в коматозном состоянии после успешной CPR вследствие РЕА/асистолии, после ROSC. В ранее упомянутом исследовании ТТМ Класса I [9], у пациентов с асистолией/РЕА, смерть произошла у 82/98 (84%) пациентов в группе ТН и у 74/88 (84%) пациентов в группе ТТМ (отношение рисков 1,08, 95% доверительный интервал (CI) 0,79-1,48).



Результаты исследования Класса III описаны в полнотекстовом документе. Поскольку многим из этих исследований не хватало статистической достоверности для индивидуальных выводов, было проведено 2 мета-анализа. В семи исследованиях [11-17] были представлены данные о хорошем неврологическом исходе. С использованием модели случайных эффектов пропорция пациентов с хорошим неврологическим исходом была значительно выше в группе ТН в сравнении с группой без проведения ТН (разность рисков (RD) 6%, 95% CI 3% - 9%,  $I^2 = 41$ ). Из пяти исследований, анализирующих данные о выживаемости до выписки из стационара [11,13,14,17,18], в трех было показано преимущество ТН в плане выживаемости [11,14,17]. С использованием модели случайных эффектов было показано значительное преимущество в доле пациентов, которые выжили до выписки из стационара в группе пациентов, получавших ТН в сравнении с группой пациентов, не получающих ТН (RD 12%, 95% CI 8% -16%,  $I^2 = 49$ ).

#### *Выводы и рекомендация.*

1. У пациентов, находящихся в коматозном состоянии после успешной CPR после остановки сердца вследствие РЕА/асистолии, проведение ТН в сравнении с терапией без ТН возможно приведет к улучшению функциональных неврологических исходов (RD 6%, 95% CI 3% - 9%,  $I^2 = 41$ ; Мета-анализ 7 исследований Класса III) и выживаемости (RD 12%, 95% CI 8% - 16%,  $I^2 = 49$ ; Метаанализ 5 исследований Класса III) при выписке из стационара. Это вмешательство может быть предложено (Уровень C).

#### *Догоспитальное охлаждение.*

Прогрессирование неврологического повреждения после первоначального повреждения головного мозга зависит от времени. Лабораторные исследования показывают, что церебральное повреждение значительно уменьшается, если охлаждение начато как можно раньше после реанимации [19-22]. Было проведено пять исследований Класса I и одно исследование Класса II по оптимальному времени индукции ТН после реанимации, полная информация о которых доступна в полнотекстовом руководстве.

В одном исследовании Класса I [23] взрослых пациентов после ROSC после ОНСА вследствие любого первоначального сердечного ритма рандомизировали в две группы: (1) в/в 2 л охлажденного до 4°C физ раствора, и (2) без догоспитального охлаждения. У пациентов, которым впоследствии проводили гипотермию в стационаре (77% с первоначальной VF и 57% без VF), догоспитальное охлаждение сократило время достижения целевой температуры. Однако это не улучшило выживаемость или неврологический статус при выписке из стационара в группе VF (RD для выживаемости до выписки из стационара 2% в пользу догоспитального охлаждения, 95% CI от -10 до 6%; RD для минимальных неврологических нарушений при выписке 24% без догоспитального охлаждения, 95% CI от -12% до 4%). В группе без VF (RD для выживаемости до выписки из стационара 3% в пользу догоспитального охлаждения, 95% CI от -2% до 8%; RD для минимальных неврологических нарушений при выписке 1% в пользу догоспитального охлаждения, 95% CI от -4% до 6%). В группе догоспитального охлаждения была отмечена значительно более высокая частота повторной остановки сердца, снижение оксигенации, нарастающий отек легких на первом рентгеновском снимке грудной клетки, и более широкое применение диуретиков в течение первых 12 часов после госпитализации.

Другое исследование Класса I [24], рандомизировало 200 пациентов после ОНСА без уточненного первоначального сердечного ритма, приведшего к остановке сердца. Из 37 пациентов, с VF, которые выжили до госпитализации в стационар, большинство пациентов, получающих догоспитальное охлаждение с использованием интраназального охлаждающего устройства, выжили



(RD 15% в пользу охлаждения, 95% CI от -17 до 47%) и имели благоприятные результаты при выписке (RD 21% в пользу догоспитального охлаждения, 95% CI от -10% до 53%), но результаты не были статистически значимыми. Схожие результаты были отмечены у 37 пациентов с РЕА/асистолией, выживших до госпитализации в стационар (RD для выживаемости: 11% в пользу догоспитального охлаждения, 95% CI от -15 до 37%; RD для благоприятного исхода при выписке: 5% в пользу догоспитального охлаждения, 95% CI от -20% до 29%). Небольшие размеры выборок ограничены статистической погрешностью. Носовое кровотечение (серьезное у одного пациента) и интраназальное побледнение слизистой наблюдалось при использовании интраназального охлаждающего устройства.

Другое исследование Класса I включало 234 пациента после ОНСА вследствие VF, которым на догоспитальном этапе или проводили охлаждение с использованием 2 л ледяного лактата Рингера или нет. Всем пациентам, дожившим до госпитализации в стационар, продолжалось проведение гипотермии. Параллельное исследование [26] использовало тот же протокол у 163 пациентов с РЕА /асистолией. У пациентов с VF, RD было благоприятно в контрольной группе (без проведения догоспитального охлаждения) (RD 25% для благоприятного исхода, 95% CI от -18 до 8%), (RD 26% для выживаемости до выписки из стационара, 95% CI от -19 до 7%). У пациентов с РЕА/асистолей, RD было благоприятно в группе догоспитального охлаждения (RD для благоприятного исхода 4% в пользу догоспитального охлаждения, 95% CI от -6% до 13%; RD для выживаемости до выписки из стационара 5% в пользу догоспитального охлаждения, 95% CI от -5% до 14%). Не обнаружено существенных различий в частоте побочных эффектов между группами с VF. В группах РЕА/асистолии побочных эффектов зарегистрировано не было.

Другое исследование Класса I [27] (первичная конечная точка – температура в носоглотке при госпитализации) рандомизировало 43 пациента, которым проводилось либо охлаждение на догоспитальном этапе путем введения раствора Рингера, охлажденного до 4°C с целевой температурой 33°C, либо обычная инфузионная терапия независимо от первоначального ритма, приведшего к остановке сердечной деятельности с гипотермией, продолженной после поступления в стационар, назначаемой по усмотрению лечащего врача. Основной конечной точкой была носоглоточная температура по прибытии в отделение неотложной помощи. На момент поступления температура в носоглотке была ниже на момент поступления в группе охлаждения ( $34.1 \pm 0.9^{\circ}\text{C}$  против  $35.2 \pm 0.8^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0.001$ ), но при этом не было продемонстрировано преимуществ догоспитального охлаждения в плане выживаемости или благоприятного исхода при выписке из стационара (все выжившие пациенты имели благоприятный исход; 42% в группе догоспитального охлаждения против 44% в группе контроля, RD 2,3%, 95% CI от -27.0% до 31.3%).

Заключительное исследование Класса I [28] включало 245 пациентов после ОНСА вследствие любого первоначального ритма, приведшего к остановке сердечной деятельности. Пациенты были рандомизированы либо в группу ТН во время остановки сердца с использованием наружного охлаждения и инфузии холодного физраствора, либо в группу без проведения догоспитального охлаждения. Всем пациентам, выжившим до госпитализации в стационар, было продолжено проведение ТН. Не было продемонстрировано преимуществ ТН во время остановки сердца в плане выживаемости до выписки из стационара (5.7% в группе ТН во время остановки сердечной деятельности в сравнении с 4.1% в контрольной группе, RD 1.6%, 95% CI от -4.3% до 7.7%) или благоприятных исходах при выписке из стационара (5.7% против 3.3%, RD 2.4% 95% CI от -3.2 до 8.4%).

*Выводы и рекомендация.*



1. Для пациентов, находящихся в коматозном состоянии после остановки сердца, проведение охлаждения на догоспитальном этапе как дополнение к внутрибольничному охлаждению весьма вероятно будет неэффективно в плане дальнейшего улучшения неврологического исхода и выживаемости (многочисленные исследования Класса I). Данное вмешательство не должно предлагаться (Уровень A).

*Клинический контекст.*

Несколько клинических исследований с различной методологией показали, что догоспитальное охлаждение, проводимое как в момент остановки сердечной деятельности, так и после спонтанного восстановления кровообращения, не сопровождается значимым неврологическим улучшением при дополнении к госпитальному охлаждению. Отсутствие четкого понимания механизмов гипотермии и ее нейропротекторных эффектов ограничивают способность идентифицировать наиболее подходящее время для начала вмешательства.

***Сравнительные исследования различных методов охлаждения и используемых протоколов.***

В двух исследованиях Класса III сравнивались различные инвазивные и поверхностные методы охлаждения [29,30]. Дополнительное исследование Класса III [31] изучало влияние стандартизованного протокола лечения. Детали этих исследований обсуждаются только в полнотекстовом руководстве.

***Индукцированная умеренная гипотермия в комбинации с фармакологическими опциями.***

Исследование Класса II [32] рандомизировало 49 взрослых с ОНСА вследствие различного первоначального ритма, приведшего к остановке сердечной деятельности, (1) в группу гипотермии в течение 24-х часов (35°C) плюс в/в введение коэнзима Q10 250 мг один раз в сутки, с последующим введением по 150 мг дважды в день в течение 5-ти дней либо (2) в группу только гипотермии. Значительно большее количество пациентов, получавших коэнзим Q10, выжило через 3 месяца (RD 39%, 95% CI 13% - 65%). Выживаемость при выписке из стационара и хороший неврологический статус в течение 3-х месяцев существенно не отличались между группами. Значительных побочных эффектов отмечено не было.

В исследовании Класса III [33] было проведено сравнение гипотермии плюс Эпоэтин –  $\alpha$  по 40 000 Ед каждые 12 часов в течение 2-х дней с гипотермией; это исследование обсуждается в полнотекстовом руководстве.

*Выводы и рекомендация.*

У пациентов, находящихся в коматозном состоянии после ОНСА, добавление кофермента Q10 к ТН, возможно, улучшает выживаемость, без существенного улучшения неврологического статуса через 3 месяца (1 исследование Класса II). Данное вмешательство может быть предположено (Уровень C).

*Клинический контекст.*

Частота успеха ТН в ограничении церебрального повреждения после остановки сердца определяется не только улучшением выживаемости, но и улучшением неврологического статуса выживших, давая надежду, что фармакологические препараты или их комбинации улучшат неврологические исходы. Добавление коэнзима Q10 к ТН продемонстрировало улучшение в плане выживаемости, но не улучшение неврологического статуса через 3 месяца. Необходимо больше данных для определения роли коэнзима Q10.

2. ***Улучшает ли исходы использование предполагаемых нейропротекторных препаратов у взрослых пациентов с нетравматической остановкой сердца, находящихся после успешной CPR в коматозном состоянии?***





Были определены исследования, изучавшие ксенон [34], нимодипин [35], лидофлазин [36], селен [37], тиопентал натрия [38], магния сульфат [39], диазепам [39] и кортикостероиды [40, e1] в качестве предполагаемых нейропротективных препаратов (таблица 2).

**Таблица 2.** Исследования предполагаемых нейропротекторных препаратов после нетравматической остановки сердца

Препарат	Исследование/Класс	Первоначальный ритм	Исходы
Ксенон	Laitio et al. [34] (Класс I)	VF/VT	Среднее значение глобальной фракционной анизотропии: на 3.8% выше (95% CI 1.1% - 6.4%) в группе ксенона после корректировки на возраст, пол и место проведения исследования
			6-ти месячная смертность: 27.3% в группе ксенона по сравнению с 34.5% в контрольной группе (RD -7.3%, 95% CI от -24.0 до 9.8%)
			Хороший неврологический результат через 6 месяцев: средний балл 1 по шкале IQR в обеих группах (средняя разность 0.95% CI 0-0, p=0.93)
Нимодипин	Roine et al. [35] (Класс I)	VF	Выживаемость через 1 год: 40% в группе нимодипина против 36% в группе контроля (RD 4%, 95% CI от -12% до 19%)
			Хороший неврологический результат через 1 год: 29% в группе нимодипина против 24% в группе плацебо (RD 6%, 95% CI от -8% до 20%)
Лидофлазин	Brain Resuscitation Clinical Trial II Study Group [36] (Класс I)	Смешанный	Выживаемость через 6 месяцев: 18.5% в группе лидофлазина в сравнении с 17% в группе контроля (RD 1%, 95% CI от -5% до 8%)
			Хороший неврологический результат во время исследования: 24% в группе лидофлазина против 23% в группе контроля (RD 1%, 95% CI от -6% до 8%)
Селен	Reisinger et al. [37] (Класс III)	Смешанный	Выживаемость через 6 месяцев: 46% в группе селена против 35% в группе контроля (RD 11%, 95% CI от -2% до 23%)
			Хороший неврологический результат через 6 месяцев: 67% в группе селена против 48% в группе контроля (RD 19%, 95% CI от 6% до 32%)
Тиопентал натрия	Brain Resuscitation Clinical Trial I Group [38] (Класс I)	Смешанный	Выживаемость через 1 год: 23% в группе тиопентала, против 20% в группе контроля (RD 3%, 95% CI от -7% до 13%)
			Хороший неврологический результат через 1 год: 20% в группе тиопентала, против 15% в группе контроля (RD 5%, 95% CI от -5% до 14%)
Магния сульфат	Longstreth et al. [39] (Класс I)	Смешанный	Пробуждение через 3 месяца: 38% в группе магнелии против 34% в группе контроля (RD 4%, 95% CI от -7 до 15%)
			Выживаемость через 3 месяца: 30% в группе магнелии против 28% в группе контроля (RD 2%, 95% CI от -8% до 12%)
Диазепам	Longstreth et al. [39] (Класс I)	Смешанный	Пробуждение через 3 месяца: скорректированный RD -3% (95% CI от -13.5% до 7.4%) (скорректировано из-за различий в базовых характеристиках между группами)
Стероиды	Jastremski et al. [40] (Класс II)	Смешанный	Выживаемость через 1 год: RD 10% в пользу стероидов (95% CI от -4% до 20%)
	Grafton and Longstreth 1988 [e1] (Класс III)	Смешанный	Выживаемость: 55% в обеих группах (RD 0%, 95% CI от -8% до 10%) Когда-либо пробуждающийся: 60% в группе стероидов, против 61% в группе контроля (RD 1%, 95% CI от -10% до 8%)



Сокращения: **CI** = доверительный интервал; **IQR** = межквартильный диапазон; **RD** = разность рисков; **VF** = фибрилляция желудочков; **VT** = желудочковая тахикардия.

#### *Выводы и рекомендации.*

У пациентов с ОНСА вследствие VT/VF, недостаточно доказательств, подтверждающих или опровергающих обычное клиническое применение ксенона в дополнение к ТН (уровень U), так как это, вероятно, приводит к меньшему повреждению белого вещества при измерении фракционной анизотропии, но клиническая значимость этого феномена остается неизвестной, и это, вероятно, не приводит к улучшению неврологического исхода, оцененного по шкале CPC в течение 6 месяцев.

У пациентов с ОНСА недостаточно доказательств, подтверждающих или опровергающих применение нимодипина из-за недостаточной статистической достоверности (Уровень U).

Лидофлазин, вероятно, неэффективен в отношении улучшения выживаемости и неврологического исхода в этой популяции (1 исследование Класса I), и его не следует применять (Уровень B).

Однократно введенная нагрузочная доза тиопентала также может быть неэффективна для улучшения выживаемости или неврологического исхода (1 исследование Класса I) и не должно быть использовано (Уровень B).

Недостаточно доказательств, подтверждающих или опровергающих эффективность селена (одно исследование Класса III; Уровень U) или однократной нагрузочной дозы сульфата магния (1 исследование Класса I с недостаточной статистической достоверностью для исключения значимой выгоды; Уровень U).

Возможно однократная нагрузочная доза диазепама неэффективна для улучшения выживаемости или пробуждения (Уровень B).

Недостаточно доказательств, подтверждающих или опровергающих использование кортикостероидов для улучшения выживаемости или неврологического исхода (1 исследование Класса II и 1 исследование Класса III с недостаточной статистической достоверностью, для исключения умеренной или значимой выгоды; Уровень U).

#### *Клинический контекст.*

На сегодняшний день ни один нейропротективный препарат не продемонстрировал значимого преимущества для улучшения выживаемости или неврологических исходов у пациентов, находящихся в коматозном состоянии после остановки сердца. Кроме того, эти препараты могут иметь серьезные побочные эффекты. В настоящее время ни один из этих агентов обычно не используется в клинической практике.

- 3. Улучшает ли исходы другие медицинские вмешательства или комбинация вмешательств у взрослых пациентов с нетравматической остановкой сердца, находящихся после успешной CPR в коматозном состоянии?**

#### *Оксигенотерапия.*



Одно исследование Класса I [2] рандомизировало 28 пациентов с ROSC после ОНСА вследствие VF, которым подавали 30% или 100% кислород в течение 60 минут с последующим стандартным лечением. Не было различий в выживаемости (RD 0%, 95% CI от -34 до 34%) или неврологическом исходе (RD 14%, 95% CI от -51 до 22%) при выписке из стационара, хотя исследование не было статистически достоверным.

#### **Высокообъемная гемофильтрация.**

Одно исследование Класса I [3] рандомизировало 61 пациента после ОНСА вследствие любого первоначального нарушения сердечного ритма, приведшего к остановке сердечной деятельности в группы (1) изоволевическая высокообъемная гемофильтрация (HF), (2) HF в комбинации с ТН и (3) стандартная терапия. Не было отмечено статистически значимой разницы в выживаемости в течение 6 месяцев между группами (RD для HF против контроля 24.0%, 95% CI от -5.5% до 48.2%, RD для HF плюс ТН против контроля 10.8%, 95% CI от -16.4% до 35.1%). После корректировки базовых характеристик, включая первоначальный сердечный ритм, приведший к остановке сердечной деятельности, используя многомерную модель логистической регрессии, было отмечено улучшение шансов на выживание при использовании объединенных данных HF (OR для 6-месячной выживаемости 4.4, 95% CI 1.1-16.6), однако CI включает нижнюю границу неопределенной клинической значимости.

#### **Выводы и рекомендации.**

Недостаточно доказательств, подтверждающих или опровергающих использование 100% кислорода сразу после реанимации (одно исследование Класса I с недостаточной статистической достоверностью; Уровень U).

Также недостаточно доказательств, подтверждающих или опровергающих применение изоволевической высокообъемной гемофильтрации (одно исследование Класса I с недостаточной статистической достоверностью первичного анализа 6-месячной выживаемости и с вторичной многомерной моделью логистической регрессии, включающей более низкую границу неопределенности клинической значимости; Уровень U).

### **КЛИНИЧЕСКИЙ КОНТЕКСТ ДЛЯ ВСЕХ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ**

Пациенты, находящиеся в коматозном состоянии после успешной реанимации после остановки сердечной деятельности, требуют комплексного неврологического и медицинского лечения в отделении интенсивной терапии. Индуцированная умеренная гипотермия стала эффективным методом лечения для улучшения исходов у пациентов с VT/VF в качестве исходного сердечного ритма, приведшего к остановке сердечной деятельности, однако ее роль у пациентов с РЕА/асистолией остается неопределенной. Другие аспекты ТН, требующие дальнейшего изучения, включают оптимальный метод индукции и поддержания ТН, идеальную скорость охлаждения, оптимальный целевой температурный диапазон и протоколы согревания. Многие из этих позиций различаются в различных исследованиях, что объясняет некоторые вариации в результатах. Ни один метод не продемонстрировал преимущества, и клиницисты должны понимать суть методов и технологий, что важно при приобретении оборудования и разработке протоколов. Многие церебральные осложнения, такие как судороги, эпилептический статус, миоклонус и отек мозга могут возникнуть у пациентов после остановки сердечной деятельности. Хотя считается, что эти условия больше влияют на прогнозирование, выживаемость и качество жизни, в настоящее время исследования слишком ограничены, чтобы предлагать рекомендации на основе доказательной базы. В отсут-



ствии достаточных доказательств для рекомендаций по лечению, лучше всего учитывать превалирующие местные стандарты при лечении этих осложнений.

Издательская группа также отмечает, что большая часть исследований конкретно не рассматривала эффект отмены методов жизнеобеспечения в своих анализах (Таблица e-1). Эффект этой практики на результат исследований требует тщательного изучения. Наконец, есть необходимость в дальнейших исследованиях методик, дополняющих ТН протоколы, таких как экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЕСМО) и использование фармакологических препаратов (например, ксенона, где последнее исследование показало смешанные результаты).

## РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ БУДУЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Сложность характеристик пациента и клинического течения после реанимации с момента остановки сердца нуждаются в тщательном рассмотрении в ходе будущих исследований. Вопросы будущих исследований могут быть следующие:

1. Каковы наилучшие методы оценки и критерии эффективности используемых методик? Какой временной интервал считается наиболее подходящим для использования этих методов?
2. Каково положительное влияние ТН и ТТМ на пациентов с ИНСА, независимо от первоначально сердечного ритма, приведшего к остановке сердечной деятельности?
3. Каковы оптимальные настройки температуры (время начала гипотермии, достижение целевой температуры, скорость согревания, целевая температура [например, 32<sup>0</sup>С, 34<sup>0</sup>С, 36<sup>0</sup>С], продолжительность гипотермии [например, 12 часов, 24 часа, 48 часов]) для обеспечения наилучших исходов?
4. Что такое «терапевтическое окно» (промежуток времени после ROSC), в котором ТТМ будет наиболее эффективно или неэффективно?
5. Какова роль контроля лихорадки в течение нескольких дней после активной ТТМ?
6. Какие стратегии (например, ЕСМО, фармакологические препараты) могут принести пользу в дополнение к гипотермии, и каков эффект гипотермии на действие других предполагаемых нейропротекторов или вмешательств?
7. Каков наилучший метод проведения гипотермии (наружная или инвазивная, глобальная или региональная)?
8. Каково влияние агрессивного лечения неврологических осложнений после остановки сердца (например, отек мозга, судороги или профилактика судорог, повышенное ВЧД и интенсивная терапия нозокомиальных осложнений) на исходы?
9. Каков эффект агрессивного лечения этиологической причины остановки сердца (например, инфаркт миокарда) и агрессивного лечения других системных осложнений?
10. Как использование ТН влияет на прогнозирование исхода у пациентов, находящихся в коматозном состоянии после остановки сердца?
11. Какова роль индуцированного и поддерживаемого фармакологическими препаратами ТТМ у пациентов, находящихся в коматозном состоянии после ROSC?
12. Какова роль биомаркеров при проведении ТТМ и влияние биомаркеров на прогнозирование исходов?
13. Какова роль отказа от жизнеобеспечивающей терапии в результатах исследований, связанных с остановкой сердца?

## ОТКАЗ ОТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ

Практические клинические рекомендации, систематические обзоры и другие рекомендации, опубликованные Американской академией неврологии и ее филиалами являются оценкой современной



научной и клинической информации, предоставляемой в качестве образовательных услуг. Информация: (1) может не включать все надлежащие методы лечения и не является утвержденным стандартом оказания медицинской помощи; (2) обновляется не постоянно и может не отражать самые последние данные; (3) затрагивает только конкретно определенные вопросы; (4) не является отдельным курсом по оказанию медицинской помощи; и (5) не предназначена в качестве замены суждения лечащего врача, так как информация не учитывает индивидуальные особенности пациентов. Во всех случаях выбранный курс действий должен быть рассмотрен лечащим врачом в контексте лечения отдельно взятого пациента. Использование информации является добровольной. AAN предоставляет эту информацию «как есть» и не дает никаких гарантий. AAN специально отказывается от любых гарантий и не несет ответственности за ущерб, нанесенный лицам или имуществу, возникающих или связанных с любым использованием этой информации или за любые ошибки или упущения.

