

# ПІСЛЯРЕАНІМАЦІЙНА ХВОРОБА: ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ

Лизогуб К.І.

Ідеологом серцево-легеневої реанімації був Пітер Сафар. Вперше післяреанімаційна хвороба (ПРБ) як самостійна нозологічна одиниця була описана радянським вченим, членом АМН В. А. Неговським у 1979 році. Праці послідовників розширили та зміцнили знання про патологію, тим самим зміцнивши у медичному світі позиції реаніматології як науки.

Показники одужання після зупинки серцевої діяльності, як і раніше, залишаються низькими. Незважаючи на збільшення успішних випадків серцево-легеневої реанімації після неї відбувається розвиток післяреанімаційної хвороби (ПРБ). Протягом ПРБ виникає значна кількість системних ускладнень, включаючи гострий респіраторний дистрес синдром, гостра ниркова недостатність, рефрактерний шок та синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, які достовірно пов'язані зі збільшенням летальності. Менше 10% пацієнтів залишають стаціонар без серйозного неврологічного дефіциту, одужання при ПРБ становить від 3-11% при сприятливому неврологічному відновленні до 7,8% [1]. Щорічно у 40 000 населення Канади реєструється випадки раптової смерті [2]. У 2015 у 10,6% пацієнтів із негоспітальною зупинкою серцевої діяльності та 23,8% із внутрішньолікарняною зупинкою серцевої діяльності було виписано зі стаціонару [3].

Розрізняють наступні фази ПРБ [4]:

- негайна фаза до 20 хв. починається одразу після відновлення спонтанного кровообігу;
- рання фаза настає з 20 хв. та продовжується до 12 годин;
- проміжна фаза триває з 12-72 годин;

- фаза одужання з 72 годин до 7 днів (на тривалість цієї фази вплив соматичний стан хворого)
- фаза реабілітації зазвичай починається після виписки з лікарні.

Тривалість проведення серцево-легеневої реанімації в подальшому має вплив на розвиток недостатності церебральної мікроциркуляції, незважаючи на адекватний церебральний перфузійний тиск. [5]. Лікування ПРБ необхідно проводити комплексно це приведе до покращення неврологічного результату: оптимізація гемодинаміки, коректні дихальні та метаболічні параметри, обов'язково враховувати штучну гіпотермію. [6]. Під терміном «цільове керування температурою» слід розуміти стратегію навмисного адміністрування температури, з активним охолодженням, а надалі з наступним зігріванням пацієнтів.

У хворих з оцінкою за шкалою коми Глазго <8 балів старше 18 років, рекомендується підтримання температури 32-36 °C [7,8]. Охолодження або активне запобігання гіпертермії знижує потребу мозку та інших органів-мішеней у кисні, за рахунок зниження тканинного метаболізму, це призводить до ослаблення ішемічно-реперфузійних ушкоджень. За відсутності ефективного моніторингу температури лихоманка >37,7°C асоціюється з поганими результатами, найгірший клінічний розвиток виявлено при  $T > 39^{\circ}\text{C}$  [9]. Клінічні дослідження з'ясували, що підтримка температури тіла 32-34 °C протягом 12 годин, показала поліпшення лікування та неврологічного результату у пацієнтів з позагоспітальною зупинкою серцевої діяльності, де перший зареєстрований ритм був фібриляцією шлуночків [10]. Хоча у дослідженні 939 пацієнтів гіпотермія до 33 °C не виявило переваг у порівнянні з нормотермією [7]. Через 24-36 годин необхідно проводити пасивне зігрівання на 0,25-0,5 °C / год, обов'язково запобігати розвитку лихоманки протягом наступних 24-48 годин, для додаткового захисту ЦНС [11]. Рекомендовано враховувати показники температури, яку вимірювали езофагально, ректально, та температуру у сечовому міхурі ( у пацієнтів з анурією) (АНА 2020).

## **Оксигенація та вентиляція**

Гіпероксемія потенціює пошкодження тканин, ймовірно через кисневу токсичність, а також утворення вільних І кисневих радикалів. Гіпероксемія ( $P_{aO_2} > 200$  мм рт. ст.) та гіпоксемія ( $P_{aO_2} < 60$  мм рт. ст.) пов'язана з підвищенням летальності порівняно з нормоксемією. Слід дотримуватись дихального об'єму 6-8 мл/кг для досягнення нормакапнії [12].  $P_{aCO_2}$  необхідно підтримувати на рівні 35-45 мм рт.ст,  $SaO_2 > 90-92\%$ . На показники ШВЛ має вплив газів артеріальної Крові, які необхідно враховувати для управління стратегіями штучної вентиляції легень, рентген грудної клітини виявляє легеневі зміни, але на сьогодні є актуальним застосування ультразвукового дослідження легень.

## **Менеджмент гемодинаміки**

Виникаюча гіпотензія пов'язана з погіршенням неврологічного результату та збільшенням показників смертності. Звільнення цитокінів протягом 3 годин після відновлення спонтанного кровообігу призводить до розвитку вазодилатації та як наслідок артеріальної гіпотензії [13]. Корекція гемодинаміки у пацієнтів з ПРБ має двояку природу: з одного боку для підтримки адекватної перфузії необхідно використовувати вазоактивні препарати, а саме мінімізувати постнавантаження лівого шлуночка, зменшити мезентеріальну та периферичну вазопресорну ішемію. Як тривала гіпотензія має кореляцію зі збільшенням негативних показників, так і високі дози симпатоміметиків асоціюються з підвищенням летальності та погіршенням неврологічного статусу у пацієнтів [14]. Необхідно підтримувати середній артеріальний тиск (САТ)  $> 65$  мм.рт.ст., цей показник є цільовим. Зазвичай потрібна комбінація внутрішньовенного введення рідини та вазопресорна підтримка. У таблиці 1 представлені вазоактивні речовини, а також очікуванні ефекти.

Таблиця 1. Симпатоміметичні засоби:

Вид	Рецептор	СВ	ЧСС	ЗПОС	ЛСО	ПМО <sub>2</sub>
Епінефрин (1-20 µg/min)	$\beta_1/\beta_2$ (↓) > $\alpha_1$ (↑)	+++	++	+++	+++	+++
Нортпінефрин (1-20 µg/min)	$\alpha_1 \gg \beta_1$	-/+	0/+	+++	+++	+++
Добутамін (2,5-20 µg/kg/min)	$\beta_1 > \beta_2$	+++	+	-	-	++
Фенілефрін (10-500 µg/min)	$\alpha_1$	0/-	0	+++	+++	+++
Ізопротерінол (1-10 µg/min)	$\beta \gg \alpha$	++	+++	-	-	++

Примітки: СВ – серцевий викид, ЧСС – частота серцевих скорочень, ЗПОС – загальний периферичний опір судин, ЛСО – легеневий судинний опір, ПМО<sub>2</sub> – потреба міокарду у кисні.

У перші 24 години можливе проведення інфузійної терапії для досягнення адекватного волемічного статусу [15] із застосуванням інфузії збалансованими розчинами. Вибір та дози симпатоміметиків ґрунтуються на показниках гемодинаміки: САТ, ЧСС, ЦВТ, включаючи маркери перфузії органів мішені, такі як лактат сироватки крові. Практично всі адренергічні препарати потенційно можуть викликати аритмію та провокувати розвиток ішемії, особливо у пацієнтів із серцевою недостатністю, створюючи та/або посилюючи потребу міокарда у кисні. Катехолергічний ефект може бути помітно знижений у хворих з хронічною серцевою недостатністю через фізіологічне пригнічення альфа- та бета-рецепторів, у таких хворих використання мілрінону або левосимендану може виявитися ефективнішим.

Показники, яких слід дотримуватися: САТ 65-80 мм.рт.ст., MVO<sub>2</sub>/SCVO<sub>2</sub> > 70 %, Hct > 30 % або Hgb > 80 ммоль/л, лактат < 2 ммоль/л та почасовий діурез повинен бути >0,5 мл/кг/год. Безперервний кардіомоніторинг після ROSC необхідний; для виявлення та лікування рецидивуючих або реперфузійних аритмій. Хоча немає доказів того, що антиаритмічні препарати під час зупинки серця покращують виживання або сприяють кращому неврологічному результату. Антиаритмічні препарати використовуються у пацієнтів з рецидивуючою ФШ/ШТ [16], важливо уникати порушень

електролітного балансу, зазвичай націлених на  $K^+ > 4$  ммоль/л,  $Mg^{2+} > 1$  ммоль/л та іонізований  $Ca^{2+} > 1,1$  ммоль/л. Гостра коронарна недостатність часто провокує ураження міокарду, який виявляється у 30-84% пацієнтів із і зупинкою серця [17]. Хоча ЕКГ у стандартних відведеннях погано корелює зі ступенем та/або локалізацією коронарної обструкції, необхідно знімати ЕКГ у 12 відведеннях для визначення елевації ST [18].

### **Неврологічні аспекти та нейропрогнозування**

Неврологічний огляд обов'язковий для визначення клінічних проявів можливих черепно-мозкових травм, а також для прогнозування неврологічного статусу при поєднанні з іншими клінічними даними та тестами, найчастіше це неврологічний прогноз. Проведення нейровегетативної блокади (НВБ) - типова практика при лікуванні ПРБ. Седацію необхідно контролювати за допомогою відповідних шкал: Річмондська шкала збудження-седації, моторна шкала збудження-седації, шкала моторного збудження, пов'язаного з ШВА або моніторинг біспектрального індексу (BIS) та спектральної граничної частоти (SEF) якщо такі є. Для профілактики розвитку судомного синдрому необхідна седація пропофолом, дексмететомідіном, використання міорелаксантів, також застосування цих препаратів сприяє профілактики виникнення тремтіння (проте при використанні вищезазначених препаратів пацієнтам обов'язково необхідно протезування дихальних шляхів). Ряд досліджень свідчить про те, що ознаки неврологічного відновлення може не відзначатися протягом 3-4 днів [19]. Неврологічні результати можна оцінити за допомогою різних показників ефективності, зокрема оцінка категорії церебральної продуктивності, шкала результатів Глазго (GOS).

Таблиця 2. Шкала результатів Глазго (GOS, GLASGOW OUTCOME SCALE):

Оцінка	Відповідність стану
1	2
1	Смерть
2	Стійкий вегетативний стан Пацієнт не проявляє жодних кіркових функцій
3	Важкі порушення життєдіяльності. (У свідомості, але інвалідизований.) У повсякденному житті пацієнт залежить від оточуючих у зв'язку з розумовими або фізичними порушеннями або їх поєднанням
4	Помірні порушення життєдіяльності Пацієнт незалежний у повсякденному житті. Інвалідизація включає різні ступені афазії, геміпарезу або атаксії, так само як і порушення інтелекту та пам'яті або особистісні зміни
5	Низький ступень інвалідності Відновлення нормальної діяльності, навіть незважаючи на можливу наявність мінімального неврологічного чи психологічного дефіциту
Оцінка 1-5	

Примітка: Представлена тут шкала заснована на оригінальній статті Jenett та Bond. Вона стала загальноприйнятною під час проведення клінічних досліджень.

Американська Академія Неврології опублікувала науково обґрунтований огляд, що визначає фактори, завдяки яким можна надійно передбачити несприятливий прогноз з мінімальними помилками, представлені у таблиці 2.

Таблиця 2. Предиктори несприятливого неврологічного результату після зупинки серцевої діяльності.

Показники	Строки ПРБ
КТ головного мозку: знижене співвідношення сірої та білої речовини	На протязі перших 24 годин
Міоклонус	На протязі перших 48 годин
NSE у сироватці > 80 мкг/л	На протязі 72 годин
Відсутність зіничного або корнеального рефлексів	>72 годин
Розгинальна поза чи погіршення рухової реакції	>72 годин
ЕЕГ: пригнічення сплесків або епілептичний статус	До 72 годин
МРТ головного мозку: виражене обмеження дифузії	Від 3-6 днів

Щоденне поступове зменшення седативних препаратів після 72 годин може сприяти ранній мобілізації, яка потенційно знижує когнітивну дисфункцію у пацієнтів з ПРБ. Звичайний делірій спостерігається вигляді гіпо-/гіперактивних станів. Ідентифікація гіпоактивного делірію може бути утруднена навіть при використанні добре перевірених інструментів для

скринінгу делірію (наприклад, шкала для скринінгу делірію в інтенсивній терапії та метод оцінки сплутаності свідомості у відділенні інтенсивної терапії), але не менш важливо лікувати як фармакологічними, так і нефармакологічними методами. Розвиток міоневропатії впливає на стан пацієнтів, після тривалої штучної вентиляції легень, а саме розвиток м'язової атрофії, слабкості та контрактур пов'язаних зі значною захворюваністю та смертністю. Рання мобілізація пацієнтів, скорочення часу штучної вентиляції легень пов'язана з більш швидким відновленням та більш коротким перебуванням у лікарні.

### **Метаболічний гомеостаз**

Хоча обидві крайнощі гіперглікемія та гіпоглікемія можуть негативно впливати на неврологічну функцію, неухильний глікемічний контроль не покращує результати в групі дослідження [20]. Достатні показники глікемії 6-10 ммоль/л.

Несприятливими факторами ризику є зростання калію та магнію на 5 добу, а також прогресуюче збільшення сечовини та креатиніну починаючи з 3 доби від моменту реанімації.

Ішемічне пошкодження надниркових залоз може призвести до недостатності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, викликаючи відносну наднирникову недостатність, хоча діагностика та лікування надниркової недостатності не покращує результатів [21] Емпіричне введення кортикостероїдів розглядається у разі розвитку дистрибутивного шоку. У пацієнтів після відновлення спонтанного кровообігу часто спостерігаються нестабільні системні стани, такі як гіповолемія, кардіогенний чи дистрибутивний шок. Реперфузія системних органів після тривалої ішемії спричиняє збільшення запальних цитокінів і як результат розвиток системної запальної реакції [22] Пацієнти з ПРБ мають сепсисоподібний стан. Шкала динамічної оцінки органної недостатності Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) є бальною системою для оцінки тяжкості поліорганної дисфункції в

ВІТ. Збільшення балів за шкалою SOFA у перші 48 годин госпіталізації у ВІТ прогнозують високу ймовірність поганого клінічного результату. Спочатку вона називалася шкалою оцінки тяжкості органної дисфункції при сепсисі (The Sepsis-related Organ Failure Assessment, SOFA Score), але надалі її назва була змінена на сучасну - Sequential Organ Failure Assessment (Динамічна оцінка органної недостатності).

Таблиця 3. Шкала динамічної оцінки органної недостатності (SOFA)

SOFA	1	2	3	4	5
Дихання: PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	>400	>400	>300	<200 з респіраторною підтримкою	<100 з респіраторною підтримкою
Коагуляція: Тромбоцити, х 10 <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup>	>150	>150	< 100	<50	<20
Печінка: Білірубін, мкмоль/л	20	20-30	33-101	102-204	>204
Серцево-судинна система: Гіпотензія	АТср >70 мм рт.ст.	АТср. < 70 мм рт. ст.	Допамін до 5 µg/kg/ min, або добутамін (будь-яка доза)	Допамін 5-15 µg/kg/min, або адреналін <0,1 µg/kg/min, або норадреналін <0,1 µg/kg/mm	Допамін >15 µg/kg/min, або адреналін > 0,1 µg/kg/min, або норадреналін >0,1 µg/kg/min
ЦНС (ШКГ)	15	14-13	12-10	9-6	<6
Сечовидільна система: Креатинін, мг/дл, ммоль/л	<1,2 (110)	1,2 - 1,9 (110-170)	2,0 - 3,4 (171 - 299)	3,5 - 4,9 (300 - 440)	>4,9 (440)
Діурез				< 500 мл/добу	<200 мл/добу

Зміна назви була обумовлена розумінням факту, що мультиорганна дисфункція може бути викликана не тільки сепсисом, але і іншими патологічними процесами різного походження. З приводу прогностичної значущості шкали SOFA дійшли висновку:

- кількість систем, залучених у поліорганну недостатність (визначаються як сума балів рівна або більша за три), і тяжкість органної дисфункції корелювали з летальністю пацієнтів;



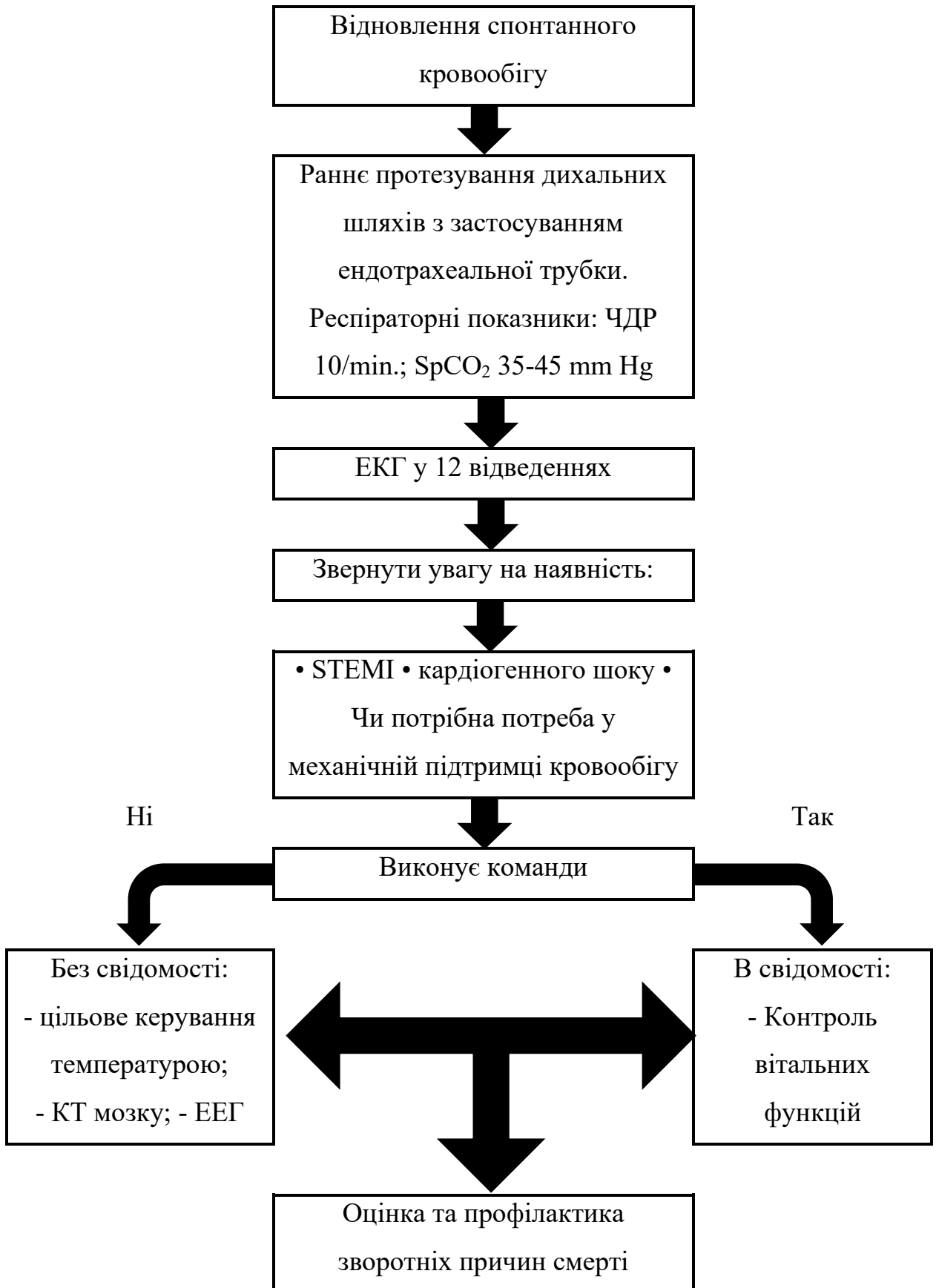
- наявність інфекційного процесу збільшувало число балів для кожної системи органів та загальну суму балів;
- шкала серцево-судинної системи показала найвищий відносний внесок у прогнозування летальності;
- максимальна сума балів мала найбільше значення у прогнозуванні ймовірності смерті.

Індекс SOFA дорівнює сумі шести показників. Чим вище показник, тим більша недостатність системи, що оцінюється, то більше розвивається ступінь мультиорганної дисфункції. Порушення функції кожного органу (системи) оцінюється окремо у динаміці і натомість інтенсивної терапії. При сумі балів трохи більше 12 передбачаються множинні органні дисфункції, 13-17 балів — передбачається перехід дисфункції в недостатність, сума балів близько 24 вказує високу ймовірність летального результату. За наявності інфекції збільшення індексу SOFA на 2 та більше балів у порівнянні з попереднім значенням є одним із клінічних критеріїв сепсису.

### **Довгострокова реабілітація**

Пацієнти, які подолали ПРБ перебувають у постійному підвищеному ризику виникнення повторного епізоду смерті, серйозних несприятливих серцево-судинних подій, повторних інфекцій, серцевої недостатності, делірію, фізичних та психічних захворювань та нейрокогнітивного дефіциту. Багато хто не може повернутися на свою колишню роботу і змушений витратити місяці на одужання у реабілітаційних центрах після початкового одужання. Цей тягар хвороби може серйозно погіршити якість життя. Багато хто страждає на депресію і тривогу, що вимагає уважного і вдумливого спостереження і раннього втручання психіатра.

Алгоритм лікування ПРБ згідно з рекомендаціями American Heart Association 2020:



Основні принципи ведення хворих у відділенні інтенсивної терапії [23] :

Основні етапи догляду	Рекомендації
Обмін речовин та нутритивна підтримка	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Адекватний глікемічний профіль становить 6-10 ммоль/л, якщо вище застосовувати протокол інфузії інсуліну;</li> <li>- Розпочати раннє ентеральне годування, при відсутності неадекватної мезентеріальної перфузії; - Розглянути можливість своєчасної замісної ниркової терапії;</li> <li>- Призначити кортикостероїди, якщо є рефрактерний шок.</li> </ul>
Догляд за ранами	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Часті зміни положення пацієнта та рання мобілізація;</li> <li>- Санація та догляд за ранами; - Використовуйте надувний матрац з ротацією пацієнта; - Підняти головний кінець ліжка на 30°.</li> </ul>
Профілактика стресових язв	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Застосовувати блокатори протонової помпи; - Лікувати <i>Helicobacter pylori</i> у разі позитивного результату.</li> </ul>
Антибіотикопрофілактика	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Дотримання правил асептики; - Рутинна антибіотикопрофілактика не показана; - Застосовувати антибіотики за потребою.</li> </ul>
Тромбоз	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Профілактика тромбоутворення.</li> </ul>
Нервово-м'язова слабкість	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Рання пасивна/активна мобілізація для запобігання функціонального зниження м'язової втрати, слабкості та контрактури.</li> </ul>

### Список використаної літератури:

1. Youngjoon Kang et al. Management of post-cardiac arrest syndrome *Acute and Critical Care* 2019, 34(3), 173-178
2. *Heart and Stroke Statistics* 2017
3. Callaway CW, Donnino MW, Fink EL, Geocadin RG, Golan E, Kern KB, et al. Part 8: Post-Cardiac Arrest Care: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015; 132(18 Suppl 2):S465-82
4. Pediatric Post-Cardiac Arrest Care: A Scientific Statement From the American Heart Association. Topjian AA, de Caen A, Wainwright MS, Abella BS, Abend NS, Atkins DL, Bembea MM, Fink EL, Guerguerian AM, Haskell SE, Kilgannon JH, Lasa JJ, Hazinski MF. *Circulation*. 2019 Aug 6;140(6):e194-e233. doi: 10.1161 /CIR.0000000000000697. Epub 2019 Jun 27.
5. Jerry P. Nolan; Robert W. Neumar; Christophe Adrie; Mayuki Aibiki; Robert A. Berg; Bernd W. Bottiger; Clifton Callaway; Robert S.B. Clark; Romergryko G. Geocadin; Edward C. Jauch; Karl B. Kern; Ivan Laurent; W.T. Longstreth; Raina M. Merchant; Peter Morley; Laurie J. Morrison; Vinay Nadkarni; Maiy Ann Peberdy; Emanuel P. Rivers; Antonio Rodriguez-Nunez; Frank W. Sellke; Christian Spaulding; Kjetil Sunde; Teriy Vanden Hoek . Post-cardiac arrest syndrome: Epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication: A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. , 2008 79(3), 350-379.
6. Wong GC, van Diepen S, Ainsworth C, Arora RC, Diodati JG, Liskowski M, et al. Canadian Cardiovascular Society/ Canadian Cardiovascular Critical Care Society/Canadian Association of Interventional Cardiology Position Statement

- on the Optimal Care of the Postarrest Patient. *The Canadian journal of cardiology*. 2017;33(1):1-16.
7. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al. Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *The New England journal of medicine*. 2013;369(23):2197-206.
  8. Donnino MW, Andersen LW, Berg KM, Reynolds JC, Nolan JP, Morley PT, et al. Temperature Management After Cardiac Arrest: An Advisory Statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation and the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee and the Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation. *Circulation*. 2015;132(25):2448-56
  9. Wong GC, van Diepen S, Ainsworth C, Arora RC, Diodati JG, Liskowski M, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Cardiovascular Critical Care Society/ Canadian Association of Interventional Cardiology Position Statement on the Optimal Care of the Postarrest Patient. *The Canadian journal of cardiology*. 2017;33(1): 1-16
  10. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group/ Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *The New England journal of medicine*. 2002;346(8):549-56
  11. Bray JE, Stub D, Bloom JE, Segan L, Mitra B, Smith K, et al. Changing target temperature from 33 degrees C to 36 degrees C in the ICU management of out-of-hospital cardiac arrest: A before and after study. *Resuscitation*. 2017;113:39-43.
  12. Wang HE, Prince DK, Drennan IR, Grunau B, Carlbom DJ, Johnson N, et al. Post-resuscitation arterial oxygen and carbon dioxide and outcomes after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2017;120:113-8.
  13. Bro-Jeppesen J, Johansson PI, Kjaergaard J, Wanscher M, Ostrowski SR, Bjerre M, et al. Level of systemic inflammation and endothelial injury is associated with cardiovascular dysfunction and vasopressor support in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation*. 2017

14. Russo JJ, James TE, Hibbert B, Yousef A, Osborne C, Wells GA, et al. Impact of mean arterial pressure on clinical outcomes in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: Insights from the University of Ottawa Heart Institute Regional Cardiac Arrest Registry (CAPITAL-CARe). *Resuscitation*. 2017;113:27-32.
15. Atkinson P, Bowra J, Milne J, Lewis D, Lambert M, Jarman B, et al. International Federation for Emergency Medicine Consensus Statement: Sonography in hypotension and cardiac arrest (SHoC): An international consensus on the use of point of care ultrasound for undifferentiated hypotension and during cardiac arrest. *Cjem*. 2016:1-12.
16. Kudenchuk PJ, Brown SP, Daya M, Rea T, Nichol G, Morrison LJ, et al. Amiodarone, Lidocaine, or Placebo in Out-of- Hospital Cardiac Arrest. *The New England journal of medicine*. 2016;374(18):1711-22
17. Lee MH, Fook-Chong S, Wah W, Shin SD, Nishiuchi T, Ko PC, et al. Effect of known history of heart disease on survival outcomes after out-of-hospital cardiac arrests. *Emergency medicine Australasia : EMA*. 2017
18. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2016;37(3):267-315.
19. Topjian, Alexis A.; de Caen, Allan; Wainwright, Mark S.; Abella, Benjamin S.; Abend, Nicholas S.; Atkins, Dianne L.; Bembea, Melania M.; Fink, Ericka L.; Guerguerian, Anne-Marie; Haskell, Sarah E.; Kilgannon, J. Hope; Lasa, Javier J.; Hazinski, Mary Fran (2019). Pediatric Post-Cardiac Arrest Care: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, (), -. doi: 10.1161 /CIR.0000000000000697
20. 20. Investigators al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *The New England journal of medicine*. 2009; 360 (13): 1283-97

21. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *The New England journal of medicine*. 2008;358(2): 111-24
22. Junji Matsuda, et al. The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score predicts mortality and neurological outcome in patients with post-cardiac arrest syndrome *J Cardiol*. 2020 Sep; 76(3):295-302. doi: 10.1016/j.jjcc.2020.03.007. Epub 2020 Apr 16.
23. Randhawa, Varinder K.; Grunau, Brian E.; Debicki, Derek B.; Zhou, Ray; Hegazy, Ahmed F.; McPherson, Terry; Nagpal, A. Dave (2017). Cardiac Intensive Care Unit Management of the Post-Cardiac Arrest Patient: Now the Real Work Begins. *Canadian Journal of Cardiology*, (), S0828282X17311753-. doi: 10.1016/j. cjca.2017.11.013