

Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica
Klinika za kardiologiju

Originalni naučni rad
Original study
UDK 616.12-008-08:615.832
DOI: 10.2298/MPNS0710431P

NAŠA ISKUSTVA U PRIMENI RESUSCITATIVNE HIPOTERMIJE

OUR EXPERIENCES WITH THERAPEUTIC HYPOTHERMIA

Milovan PETROVIĆ, Ilija SRDANOVIĆ, Gordana PANIĆ, Tibor ČANJI i Tihomir MILJEVIĆ

Sažetak - Pojedinačno najvažniji klinički relevantan uzrok globalne cerebralne ishemije je srčani zastoj. Mogućnost za preživljavanje kod pacijenata sa anoksijom mozga je dramatično povećana upotrebom protektivne i prezervativne hipotermije. Rezultati kliničkih studija pokazali su značajan neuroprotektivni efekat blage hipotermije primenjene u resuscitaciji. Kod 12 pacijenata je primenjena resuscitativna hipotermija od 27 pacijenata u komi preživelih nakon srčanog zastoja. Korišćen je intravaskularni način hlađenja u kombinaciji sa spoljašnjim hlađenjem. Ciljna postignuta temperatura je bila 33°C. Hlađenje je trajalo 24 časa. nakon čega su pacijenti spontano zagrevani. Šest (50%) pacijenata je imalo kompletan neurološki oporavak dok je dva (16.6%) pacijenta imalo delimičan neurološki oporavak. Četiri (33.3%) pacijenta su ostala u komi. Od 12 pacijenata, 5 (41.66%) pacijenata je živo dok su 7 (58.33%) umrli. Osnovni uzrok srčanog zastoja bio je akutni infarkt miokarda, koji je dijagnostikovao kod 11 (91.6%) pacijenata. Kod jednog pacijenta je dijagnostikovao akutni miokarditis. Blaga resuscitativna hipotermija primenjena nakon srčanog zastoja doprinosi poboljšanju neurološkog ishoda i smanjuje mortalitet kod pacijenata u komi.

Ključne reči: Srčani zastoj; Hipotermija; Resuscitacija + metode; Ishod lečenja; Infarkt miokarda

Uvod

Terapijska hipotermija se upotrebljava u različite svrhe i kao takva ima dugu istoriju. Hipokrat je preporučivao upotrebu hlađenja u zaustavljanju krvarenja. Fej je koristio hlađenje ekstremiteta kod pacijenata sa tumorima tokom tridesetih godina prošlog veka. Tek pedesetih godina prošlog veka kada su više proučeni efekti hipotermije na metabolizam kiseonika, hipotermija kao terapijska metoda se sve više upotrebljava, naročito u kardiohirurgiji. Koristi se kao protekcija ili prezervacija srca i celog organizma tokom planirane operativne ishemije. Ubrzo nakon toga pokušana je upotreba hipotermije u resuscitaciji nakon srčanog zastoja i kao tretman kranio cerebralnih povreda. Primenjivana je umerena hipotermija (28-32°C). Bilo je teško dostići takvu temperaturu sa jedne strane, a sa druge strane su primećene brojne komplikacije. Zbog toga se hipotermija u resuscitaciji nije koristila dugi niz godina dok se umerena i blaga hipotermija (32-35°C) primenjivala u mnogim kardiorakalnim i neurohirurškim procedurama. Prema stepenu telesne temperature, terapijska hipotermija se može još podeliti na duboku (11-20°C), dublju (6-10°C) i najdublju (≤5°C).

U ranim devedesetim godinama prošlog veka dokazano je da blaga hipotermija primenjena nakon srčanog zastoja ima koristi u moždanoj protekciji, u sprečavanju cerebralnog oštećenja kako za vreme aresta, tako i nakon uspostavljanja reperfuzije. Slični rezultati dobijeni su i kod kranio cerebralnih povreda.

Peter Safar je dao značajan doprinos upotrebi hipotermije u resuscitaciji. Kako je poznato kardio-pulmonalna reanimacija je bila definisana kao ABC (*airway, breathing, circulation*), dr Safar je dodao "D" za lekove, defibrilaciju, "E" za EKG, "F" za volumen, "G" za tretman uzroka aresta i "H" za hipotermiju. Dokazano je da mala razlika u temperaturi mozga pre aresta i nakon događaja ima značajan efekat na neurološki ishod [1].

Pojedinačno najvažniji klinički relevantan uzrok globalne cerebralne ishemije je srčani zastoj. Procena je da se srčani zastoj javlja između 40 i 130 slučajeva na 100 000 ljudi godišnje [2,3]. Nažalost, potpuni cerebralni oporavak je još uvek redak. Skoro 80% pacijenata kod kojih je uspostavljena ponovo spontana cirkulacija ostaje u komi više od jednog sata. Godinu dana nakon srčanog zastoja samo 10-30% pacijenata prežive sa dobrim neurološkim ishodom [4].

Mogućnost za preživljavanje kod pacijenata sa anoksijom mozga je dramatično povećana upotrebom protektivne i prezervativne hipotermije [5]. Rezultati kliničkih studija su pokazali značajan neuroprotektivni efekat blage hipotermije primenjene u resuscitaciji [6].

Mehanizam dejstva

Postoji nekoliko mogućih mehanizama kojima blaga hipotermija poboljšava neurološki ishod nakon reperfuzije. U normalnom mozgu hipotermija smanjuje cerebralnu iskoristljivost kiseonika za 6% za svaki stepen smanjenja moždane temperature kada je telesna temperatura veća od 28°C [7]. Misli se da blaga hipotermija suprimira mnoge hemijske reakcije udružene sa reperfuzionim oštećenjem. Te

Skraćenice

ILCOR	- <i>International Liaison Committee on Resuscitation</i>
ROSC	- <i>return of spontaneous circulation</i>
CT	- kompjuterizovana tomografija
NMR	- nuklearna magnetna rezonancija
GCS	- <i>Glasgow Coma Score</i>

reakcije uključuju produkciju slobodnih radikala kiseonika, povećano oslobađanje aminokiselina i poremećaj u intracelularnom metabolizmu kalcijuma. Sve to dovodi do oštećenja mitohondrija i apoptoze [5,8,9]. Uprkos tim potencijalno korisnim efektima, hipotermija može, takođe, da prouzrokuje neželjene efekte kao što su aritmije, infekcije i koagulopatije.

Indikacije za primenu resuscitativne hipotermije su: vreme od uspostavljanja ponovne spontane cirkulacije do primene hipotermije treba da bude manje od 240 minuta; pacijent ne reaguje na verbalne komande.

Kontraindikacije za primenu resuscitativne hipotermije su: 1) trauma i/ili ozbiljno krvarenje; 2) terminalni stadijum bolesti i/ili trudnoća i/ili u koagulopatija.

Invazivna procedura na primer (perkutana transluminalna koronarna angioplastika, stent itd.) nije kontraindikacija za primenu resuscitativne hipotermije, ali se preporučuje da se prvo uradi endovaskularna procedura.

Načini hlađenja

Postoje različite tehnike hlađenja. Spoljašnji način se smatra jednostavnim ali sporo se snižava temperatura. Ova tehnika uključuje hladne presvlake, stavljanje paketa leda na prepone, aksile i vrat, upotrebu mokrih peškira i upotrebu specijalnih hladnih tzv. šlemova. Drugi način hlađenja je intravaskularni način infuzijama hladnih rastvora (4°C), (fiziološki ili Ringer) u dozi od 30 ml/kg telesne težine brzinom od 100 ml/min. Od nedavno su u upotrebi intravaskularni izmenjivači toplote, pomoću kojih je moguće brzo hlađenje na zadatu temperaturu. Kontinuirano merenje temperature može biti obezbeđeno merenjem temperature u mokraćnoj bešici ili u plućnoj arteriji preko Swan-Ganzovog katetera.

Preporučuju se svi oblici hlađenja. Moguće su i kombinacije različitih tehnika. Važno je napomenuti da resuscitativnu hipotermiju treba početi što je pre moguće. Preporučuje se blaga hipotermija (32-34°C).

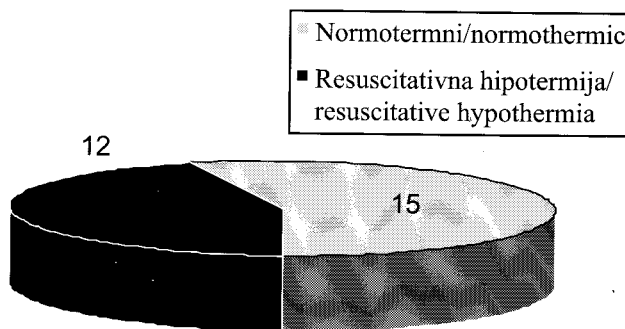
Materijal i metode

Na našoj klinici u toku 2005. godine kod 12 pacijenata je primenjena resuscitativna hipotermija od 27 pacijenata u komi, preživelih nakon srčanog zastoja. Kontrolna grupa su ostalih 15 pacijenata kod kojih nije primenjena resuscitativna hipo-

termija. Hlađenje je vršeno prema ILCOR (*International Liaison Committee on Resuscitation*) protokolu, koji preporučuje da pacijenti u besvesnom stanju kod kojih je uspostavljena ponovo spontana cirkulacija nakon srčanog zastoja treba da se hlade na temperaturi 32-34°C u trajanju od 12 do 24 časa kada je inicijalni ritam bio ventrikularna fibrilacija. Takav način hlađenja se smatra efikasnim i kod drugih poremećaja srčanog ritma koji uzrokuju srčani zastoj [10]. Koristili smo intravaskularni način hlađenja u kombinaciji sa spoljašnjim hlađenjem. Preko Swan-Ganzovog katetera koji je bio postavljen u plućnu arteriju davane su infuzije hladnih rastvora (4°C), (fiziološki ili Ringer) u dozi od 30 ml/kg telesne težine brzinom od 100 ml/min. Na površinu tela su stavljeni paketi leda i to u predelu prepona, grudnog koša, aksila, vrata i glave. Ciljna postignuta temperatura bila je 33°C. Hlađenje je trajalo 24 časa, nakon čega su pacijenti spontano zagrevani. Kod svih pacijenata je primenjena analgo-sedacija i svi su postavljeni na invazivnu mehaničku arteficialnu ventilaciju u IPPV modu. Kontinuirani monitoring temperature vršen je preko Swan-Ganzovog katetera koji je bio postavljen u plućnu arteriju. Kod svih pacijenata je primenjen invazivni način merenja arterijskog pritiska i kod svih je praćena satna diureza. Takođe su kontrolisani parametri pritiska plućne cirkulacije i praćen je kontinuirani EKG monitoring. Kardiološki status je praćen kliničkim pregledom, ehokardiografski i invazivno, preko parametara desne mikrokaterizacije srca i arterijskog pritiska. Neurološki status je opserviran kliničkim pregledom i neinvazivnim dijagnostičkim imidžing tehnikama (CT i NMR). Pacijenti su takođe dobijali ostalu neophodnu terapiju.

Rezultati

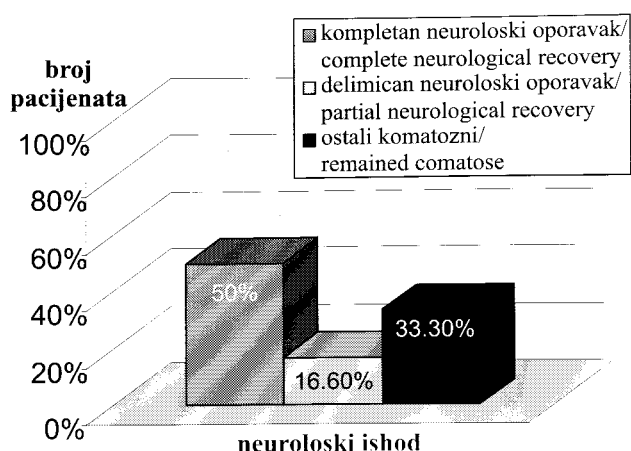
Od 27 komatoznih pacijenata koji su preživeli srčani zastoj, kod njih 12 je primenjena resuscitativna hipotermija (Grafikon 1). Šest (50%) pacijenata je imalo kompletan neurološki oporavak, dok



Grafikon 1. Broj pacijenata kod kojih je primenjena resuscitativna hipotermija

Graph 1. Patients treated with therapeutic hypothermia

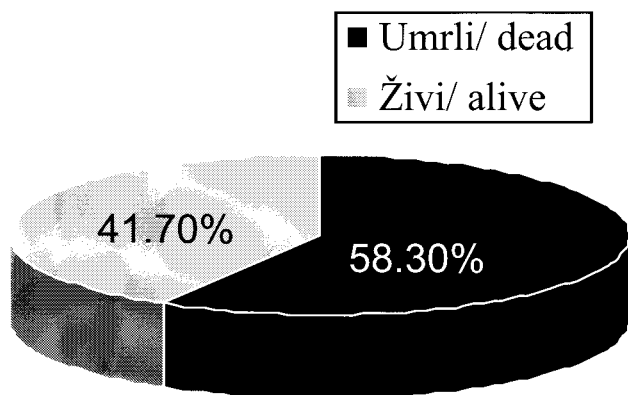
je dva (16,6%) pacijenta imalo delimičan neurološki oporavak (reagovali su na verbalne komande, ali su



Grafikon 2. Neurološki ishod

Graph 2. Neurological outcome

imali oštećenu motoriku). Četiri (33,3%) pacijenta su ostala u komi (Grafikon 2). U kontrolnoj grupi svih 15 pacijenata su ostali u komi i umrli su. Od 12 pacijenata 5 (41,66%) pacijenata je živo dok je 7 (58,33%) umrlo (Grafikon 3). Prosečan *Glasgow Coma Score* (GCS) bio je 5. Osnovni poremećaj srčanog ritma je kod 11 (91,6%) pacijenata bila komorska fibrilacija, dok je kod jednog (8,4%) pacijenta registrovana asistolija. Prosečno vreme do ponovnog uspostavljanja spontane cirkulacije bilo je 29 minuta. Osnovni uzrok srčanog zastoja bio je akutni infarkt miokarda koji je dijagnostikovao kod



Grafikon 3. Smrtnost

Graph 3. Mortality

11 (91,6%) pacijenata. Kod jednog pacijenta je dijagnostikovao akutni miokarditis.

Diskusija

Prva iskustva u primeni terapijske hipotermije nakon srčanog zastoja objavili su Williams i Spencer [11] 1958. godine. Oni su prikazali slučajeve svoje dece i dva odrasla pacijenta nakon srčanog

zastoja. Srčani zastoj je bio uzrokovan respiratornom insuficijencijom i traumatskim oštećenjem srca. Hladili su svoje pacijente do temperature između 30 i 34°C 24 do 72 časa. Samo je jedan imao neurološki defekt u vidu oštećenja vida. Nakon pedesetih godina prošlog veka bilo je napušteno primenjivanje hipotermije posle srčanog zastoja do kraja osamdesetih i početka devedesetih godina. Studije objavljene krajem osamdesetih godina dokazale su da blaga hipotermija ima manje neželjenih efekata nego umerena hipotermija, i poboljšava značajno ishod u toku i posle globalne cerebralne ishemije. To je dovelo do ponovnog interesovanja za efikasnost terapijske hipotermije nakon srčanog zastoja i devedesetih su objavljene prve moderne kliničke studije primene blage hipotermije (32-34°C) posle srčanog zastoja.

Bernard i saradnici [12] ispitali su 22 pacijenta koji su bili u komi nakon srčanog zastoja, a isključeni su bili trauma, predoziranje lekovima i cerebrovaskularni insult. Svi pacijenti su bili postavljeni na mehaničku invazivnu ventilaciju, sedirani i relaksirani. Hladili su pacijente spoljašnjim hlađenjem paketima leda do 33°C tokom 12 sati i upoređivali su rezultate sa grupom pacijenata koja nije hladena, a imala je iste kriterijume za uključivanje i isključivanje. Ciljna temperatura je bila dostignuta za 74 minuta. Hipotermija je uzrokovala smanjenje frekvencije srca tokom hlađenja, povećala srčani indeks i smanjila sistemsku vaskularnu rezistenciju u toku ponovnog zagrevanja. U poređenju sa kontrolnom grupom, pacijenti koji su hladeni 12 sati imaju bolji neurološki oporavak koji je meren *Glasgow Outcome Coma scale* (normalna/umerena nesposobnost: 11 od 22 vs. 3 od 22). Slične rezultate su dobili Holzer i saradnici [13]. Što se tiče brzine dostizanja ciljne temperature, dobre rezultate su objavili takođe Bernard i kolege [14] 2003. godine. U toj studiji je ispitivana efikasnost i sigurnost primene brze infuzije velikog volumena hladnog rastvora. Infuzijom 30 ml/kg hladnog rastvora (4°C) Ringer laktata tokom 30 minuta hladena su 22 pacijenta u komi nakon srčanog zastoja. Rezultat je brzo smanjenje telesne temperature od 35,5 do 33,8°C. Smanjenje temperature doprinosi značajnom poboljšanju srednjeg arterijskog pritiska, bubrežne funkcije i acido-baznog statusa. Nijedan pacijent nije razvio akutni plućni edem. Ovo nije skup, ali je efikasan način postizanja blage hipotermije. Takav način dostizanja umerene hipotermije uz kombinaciju sa spoljašnjim hlađenjem smo i mi koristili kod naših pacijenata.

Tri randomizirane studije o primeni hipotermije nakon srčanog zastoja su do sada objavljene. Jedna studija je sprovedena u devet centara u pet evropskih država [15], druga je sprovedena u četiri bolnice u Melburnu u Australiji [16], a treću studiju su objavili Hachimi-Idrissi i saradnici [17]. Kriterijumi za ulazak u ove studije bili su slični: ponovno uspo-

stavljanje spontane cirkulacije, a pacijenti su bili postavljeni na invazivnu mehaničku arteficialnu ventilaciju, svi su bili u komi nakon srčanog zastoja. Sve studije su isključile arrest koji najverovatnije nije bio srčane etiologije i pacijente sa ozbiljnim kardiogenim šokom. U evropskoj studiji 75 od 136 pacijenata (55%) u grupi sa hipotermijom su imali ohrabrujući neurološki ishod (sposobni da žive samostalno i da rade najmanje polovinu radnog vremena) tokom 6 meseci u poređenju sa 54 od 137 (39%) u grupi sa normotermijom. U toku 6 meseci bilo je 56 smrtnih ishoda od 137 pacijenata (41%) u grupi sa hipotermijom u poređenju sa 76 smrtnih ishoda od 138 pacijenata (55%) u grupi sa normotermijom. U australijskoj studiji 21 od 43 pacijenta (49%) koji su bili podvrgnuti hipotermiji imalo je dobar neurološki ishod u poređenju sa 9 od 34 pacijenta (26%) u normotermijskoj grupi. Mortalitet na otpustu je bio 22 od 43 (51%) u grupi sa hipotermijom u poređenju sa 23 od 34 (68%) u normotermijskoj grupi. U studiji Hachimi-Idrissi ohrabrujući neurološki oporavak je imalo 2 od 16 pacijenata u grupi sa hipotermijom, dok u normotermijskoj grupi niko nije imao neurološki oporavak. Sve studije su imale visoko selektovan kriterijum za ulazak, isključile su čak 92% pacijenata sa srčanim zastojem [15]. Jedan od kriterijuma za isključivanje bio je perzistentna hipotenzija uprkos terapiji inotropima. Nekoliko neželjenih efekata se javljalo u grupama sa hipotermijom kao što su niži srčani indeks, povišena sistemska vaskularna rezistencija, hiperglikemija i pneumonija.

Prema rezultatima našeg istraživanja, 50% od 12 pacijenata je imalo kompletan neurološki oporavak, 16,6% je imalo delimičan neurološki oporavak dok je 33,3% pacijenata ostalo u komi. U kontrolnoj grupi svih 15 pacijenata je ostalo u komi i umrli su.

Značajno je napomenuti da smo u toku 2004. godine registrovali 38 pacijenata sa postreanimacionom komom i samo su se 3 pacijenta "probudila" iz kome. Tada nije primenjivana resuscitativna hipotermija. To ukazuje na značaj primene hipotermije, s obzirom da je kod većine naših pacijenata uspostavljena hemodinamička i kompletna kardiološka stabilnost, ali su oni umirali od komplikacija komatoznog stanja svesti. Mortalitet je iznosio 58,33%. Potrebno je skrenuti pažnju da su tri pacijenta od ukupno umrlih sedam, imala kompletan neurološki oporavak, ali su egzistirali zbog komplikacija osnovne bolesti. U 91,6% slučajeva osnovni poremećaj srčanog ritma bila je komorska fibrilacija, a osnovni uzrok srčanog zastoja bio je akutni infarkt miokarda. Prosečno vreme do uspostavljanja spontane cirkulacije bilo je 29 minuta. Ovo je prvo ovakvo istraživanje sprovedeno na našoj klinici, a moguće i u našoj zemlji i rezultati koreliraju sa rezultatima objavljenih velikih studija u svetu (evropske i australijske). Komplikacije primene resuscitativne hipotermije nisu registrovane.

Resuscitativna hipotermija nije primenjena kod većeg broja pacijenata u komi preživelih nakon srčanog zastoja, jer smo se striktno pridržavali napred pomenutih medicinskih indikacija. Mnogo studija objavljenih u svetu je imalo sličan broj pacijenata podvrgnutih resuscitativnoj hipotermiji.

Zaključak

Blaga resuscitativna hipotermija primenjena nakon srčanog zastoja doprinosi poboljšanju neurološkog ishoda i smanjuje mortalitet kod pacijenata u komi. Sa njenom primenom treba započeti što je pre moguće nakon uspostavljanja ponovne spontane cirkulacije.

Literatura

1. Tisherman SA, Sterz F. Preface. In: Tisherman SA, Sterz F. Therapeutic hypothermia. New York: Springer; 2005:XIII-XIV.
2. Becker LB, Smith DW, Rhodes KV. Incidence of cardiac arrest: a neglected factor in evaluating survival rates. *Ann Emerg Med* 1993;22:86-91.
3. Vreede-Swagemakers JJ, Gogels AP, Dubois-Arbouw WI. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1500-5.
4. Paradis N, Halperin H, Novak R. Cardiac arrest. the science and practice of resuscitation medicine. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.
5. Ginsberg MD, Sternau LL, Globus MY. Therapeutic modulation of brain temperature: relevance to ischemic brain injury. *Cerebrovascular Brain Metab Rev* 1992;4:189-225.
6. Marion DW, Leonov Y, Ginsberg M. Resuscitative hypothermia. *Crit Care Med* 1996;24:S81-S89.
7. Steen PA, Newberg L, Milde JH, Michenfelder JD. Hypothermia and barbiturates: individual and combined effects on canine cerebral oxygen consumption. *Anesthesiology* 1983;58:527-32.
8. Colbourne F, Sutherland G, Corbett D. Postischemic hypothermia: a critical appraisal with implications for clinical treatment. *Mol Neurobiol* 1997;14:171-201.
9. Safar PJ, Kochanek PM. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *New Engl J Med* 2002;346:612-3.
10. Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 2003;57:231-5.
11. Williams GR, Spencer FC. Clinical use of hypothermia after cardiac arrest. *Ann Surg* 1958;148:462-8.
12. Bernard SA, Jones BM, Horne MK. Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 1997;30:146-53.
13. Holzer M, Kliegel A, Schreiber W. Effectiveness and feasibility of rapid endovascular cooling for resuscitative hypothermia. *Circulation* 2002;106(Suppl):II-404.
14. Bernard S, Buist M, Monteiro O, Smith K. Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a preliminary report. *Resuscitation* 2003;56:9-13.

15. The hypothermia after cardiac arrest. Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurological outcome after cardiac arrest. *New Engl J Med* 2002;346:549-56.

16. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Sivester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-

of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *New Engl J Med* 2002;346:557-63.

17. Hachimi-Idrissi S, Corne L, Ebinger G. Mild hypothermia induced by a helmet device: a clinical feasibility study. *Resuscitation* 2001;51:275-81.

Summary

Introduction

The single most important clinically relevant cause of global cerebral ischemia is cardiac arrest. The estimated rate of sudden cardiac arrest is between 40 and 130 cases per 100.000 people per year. Almost 80% of patients initially resuscitated from cardiac arrest remain comatose for more than one hour. One year after cardiac arrest only 10-30% of these patients survive with good neurological outcome. The ability to survive anoxic no-flow states is dramatically increased with protective and preservative hypothermia. The results of clinical studies show a marked neuroprotective effect of mild hypothermia in resuscitation.

Material and Methods

In our clinic, 12 patients were treated with therapeutic hypothermia. A combination of intravascular and external method of cooling was used according to the ILCOR (International

Liaison Committee on Resuscitation) guidelines. The target temperature was 33°C, while the duration of cooling was 24 hours. After that, passive rewarming was allowed. All patients also received other necessary therapy.

Results

Six patients (50%) had a complete neurological recovery. Two patients (16.6%) had partial neurological recovery. Four patients (33.3%) remained comatose. Five patients (41.66%) survived, while 7 (58.33%) patients died. The main cause of cardiac arrest was acute myocardial infarction (91.6%). One patient had acute myocarditis.

Conclusion

Mild resuscitative hypothermia after cardiac arrest improves neurological outcome and reduces mortality in comatose survivors.

Key words: Heart Arrest; Hypothermia; Resuscitation + methods; Treatment Outcome; Myocardial Infarction

Rad je primljen 13. I 2006.

Prihvaćen za štampu 22. III 2006.

BIBLID.0025-8105;(2007):LX:9-10:431-435.