

# TERAPIJSKA HIPOTERMIIJA POSLE SRČANOG ZASTOJA

Miroslava Pjević

Institut za hirurgiju, Klinika za anesteziju i intenzivnu terapiju, KC Novi Sad

## Summary

*Hypothermia is defined as a core temperature <35°C. Induced hypothermia is controlled reduction of core temperature for therapeutic reasons (therapeutic hypothermia). Several techniques can be used to induce hypothermia. It is imperative to measure core temperature (bladder, rectal or nasopharyngeal). It has been established that therapeutic hypothermia has several mechanisms of action that lead to its neuroprotection. Mild hypothermia (32-35°C) is principally used in adult comatose cardiac arrest survivors. The mechanism of action is thought to be mediated by prevention of cerebral reperfusion injury. The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) recommends that it is used for adult comatose survivors of VF, out-of-hospital cardiac arrest. The main problems associated with its use are diuresis, electrolyte imbalance and immuno suppression. When the period of hypothermia is completed (after 12-24 h), gradual re-warming is commenced actively or passively. Mild therapeutic hypothermia has demonstrable effects on improving patient outcome. Mild hypothermia is „evidence based“ strategy for post arrest cerebral resuscitation.*

## Sažetak

*Hipotermija se definiše kada je centralna temperatura <35°C. Indukovana hipotermija je kontrolisano snižavanje centralne temperature iz terapijskih razloga (terapijska hipotermija). Nekoliko tehnika se koristi za indukciju hipotermije. Merenje centralne temperature (mokraćna bešika, rektum, nazofarinks) je imperativ. Terapijska hipotermija ima nekoliko mehanizama delovanja, koji dovode do neuroprotekcije. Blaga hipotermija (32-35°C) uglavnom se koristi kod odraslih komatoznih koji su preživeli kardijalni arrest. Mehanizam dejstva je baziran na prevenciji cerebralnog reperfuzionog oštećenja. ILCOR preporučuje da se blaga hipotermija primeni kod odrasle osobe bez svesti posle vanhospitlnog VF kardijalnog aresta. Glavni problemi u vezi sa njenom primenom su diureza, elektrolitni disbalans i imunosupresija. Kada je period hipotermije završen (posle 12-24 h), postepeno ponovno zagrevanje započinje aktivno ili pasivno. Blaga terapijska hipotermija poboljšava ishod pacijenta. Blaga hipotermija je „evidence based“ strategija za postarestnu cerebralnu reanimaciju.*

Hipotermija se definiše kada je centralna temperatura < 35°C. Hipotermija kao tretman u medicini nije nova praksa. Indukovana hipotermija je kontrolisano snižavanje centralne temperature iz terapijskih razloga (terapijska hipotermija). Terapijska hipotermija (TH) ima neuroprotektivni efekat za koji se smatralo da se bazira prvenstveno na usporavanju cerebralnog metabolizma. Međutim, rezultati eksperimentalnih istraživanja pokazuju daje neuroprotektivni efekat hipotermije multifaktorijski: redukcija neuronalne apoptoze, inhibicija ekscitatornih procesa uzrokovanih ishemijskom i reperfuzijom, promena koncentracije intracelularnih katjona, supresija inflamatornih citokina, smanjenje produkcije slobodnih radikala, redukcija cerebralnog edema.

Terapijska hipotermija klinički je primenjiva kod povreda glave, cerebrovaskularnih akcidenata, subarahnoidalne hemoragije, u neurohirurgiji, kardiovaskularnoj hirurgiji, a u novije vreme, najveći interes je fokusiran na njenoj upotrebi posle reanimacije kod kardijalnog aresta (postreanimaciona hipotermija). Preživljavanje i neurološku funkciju kao mere ishoda postreanimacione hipotermije nakon VF kardijalnog aresta, objavile su dve randomizovane kontrolisane kliničke studije 2002. godine. Pored ovih, rezultati manjih studija dokumentovali su poboljšanje ishoda odraslih komatoznih pacijenata posle uspostavljanja spontane cirkulacije (ROSC) kada je inicijalni ritam kardijalnog aresta bio non-VT. Sva pomenuta istraživanja doprinela su da se blaga indukovana hipotermija šire prihvati kao terapijska metoda za poboljšanje ishoda posle reanimacije kod vanhospitlnog srčanog zastoja.

Za ovu populaciju pacijenata, blaga terapijska hipotermija znači snižavanje centralne temperature na 32-34°C tokom 12-24 sa-

ta posle ROSC-a. Na bazi objavljenih naučnih dokaza, ILCOR (International Liaison Committee of resuscitation - The Advanced Life Support Task Force) je 2002. konsenzusom usvojio preporuke:

- Odrasla osoba bez svesti sa uspostavljenom spontanom cirkulacijom (ROSC) posle vanhospitlnog kardijalnog aresta treba da bude ohlađena na 32-34°C tokom 12-24 h ako je ventrikularna fibrilacija (VF) bila inicijalni ritam (**Klasa Ha**)
- Takvo hlađenje može takođe biti od koristi i za pacijente sa vanhospitlnim non-VF arestom ili sa hospitalnim kardijalnim arestom (**Klasa Ib**).
- U skladu sa ILCOR preporukama, ERC KPCR vodič 2005, blagu hipotermiju kao terapijski postupak preporučuje u sklopu postreanimacijskog zbrinjavanja (četvrta karika ERC-ovog lanca preživljavanja).

Srčani zastoj u vanbolničkim uslovima je čest, ali preživljavanje je manje od 20%. Samo 3-10% preživelih ima dobar ishod. I pored ogromnog napretka reanimacione medicine, pacijenti koji su inicijalno uspešno reanimirani neretko ostaju bez svesti zbog anoksičnog oštećenja mozga. Ovo ozbiljno neurološko oštećenje, rezultat je ne samo cerebralne anoksije, koja se dešava zbog ataka kardijalnog aresta i pada cerebralnog krvnog protoka na nulu, već i zbog reperfuzije, koja nastaje nakon uspostavljanja spontane cirkulacije. Prototip globalne ishemijske mozga je kardiorespiratorni arrest i praktičari tokom kardiopulmonalne moraju uvek imati u vidu i cerebralnu reanimaciju.

## Patogeneza ishemijsko-reperfuzionog oštećenja mozga posle kardijalnog aresta

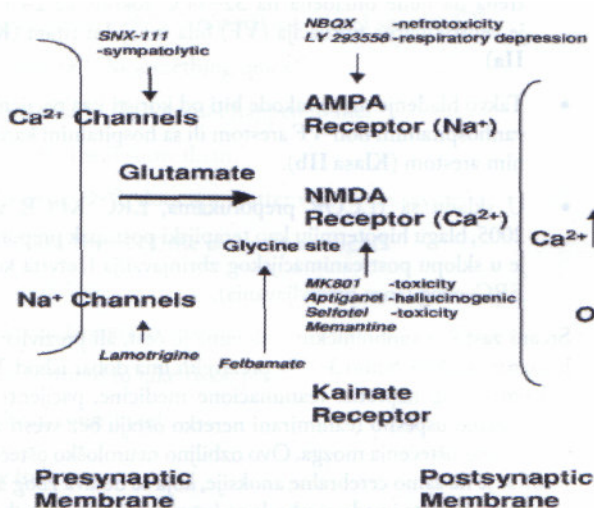
Iako čini samo 2% od ukupne telesne mase, mozak dobija 20% od srčanog minutnog volumena i zahteva konstantno snabdevanje kiseonikom i glukozom, pa su energetske potrebe sedam puta veće nego u drugim organima. Kao produkt aerobnog metabolizma glukoze, ATP je glavni izvor energije. Dva fiziološka mehanizma protektuju mozak od prekida protoka krvi. Autoregulacija održava konstantnu cerebralnu perfuziju i predstavlja primarni mehanizam kojim se osigurava stalno snabdevanje mozga kiseonikom i glukozom. Ako je sistolni arterijski krvni pritisak između 60 i 160 mmHg cerebralni krvni protok je skoro nepromenjen. Izvan ovih granica krvni protok postaje zavisian od krvnog pritiska. Drugi fiziološki mehanizam je CMRO<sub>2</sub> (cerebral metabolic rate), koji krvni protok, prema specifičnim metabolijskim potrebama pojedinih delova mozga kroji i raste sa potrošnjom glukoze.

Patogeneza ishemijskog oštećenja mozga podrazumeva tri faze: ishemijska depolarizacija (ID), biohemijska kaskada i reperfuziono oštećenje.

### Ishemijska depolarizacija

Kompletan arest cerebralne cirkulacije dovodi do prekida snabdevanja kiseonikom i glukozom te nastaje konverzija u anaerobni metabolizam i akumulacija mlečne kiseline. Unutar nekoliko minuta od aresta prestaje neuronalna električna aktivnost, nastaje gubitak energije i oštećenje jonske homeostaze. Insuficijenciju membranske ATP-zavisne jonske pumpe, prati izlazak celularnog K<sup>+</sup>, a ulazak Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> i H<sub>2</sub>O u ćeliju. Depolarizacija presinaptičke membrane koja se dešava brzo oštećuje transport neurotransmitera, te započinje biohemijska kaskada. Ako prekid cirkulacije traje duže od 5-10 minuta, nastaju ireverzibilne ćelijske promene.

### Biohemijska kaskada



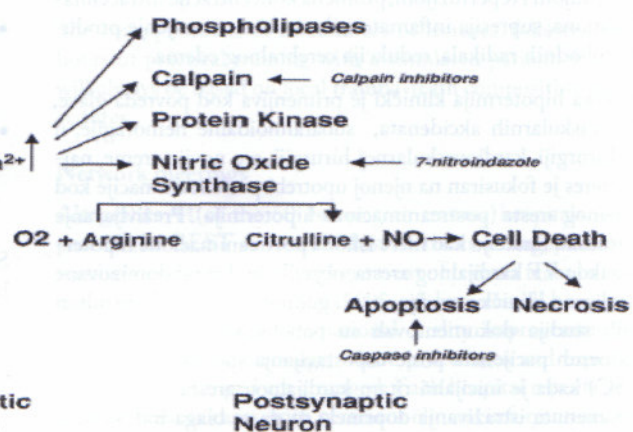
Slika 1. Shematski prikaz događaja na presinaptičkoj, postsinaptičkoj membrani i postsinaptičkom neuronu tokom hipoksične cerebralne ishemije: oslobađanje glutamata, otvaranje NMDA

receptorskog kompleksa i ulazak kalcijuma u citoplazmu, najvažniji su pokretači biohemijske kaskade odgovorne za neuronalno oštećenje i ćelijsku smrt

Depolarizovana ćelijska presinaptička membrana masivno oslobađa ekscitatorni neurotransmiter glutamat. Akumulacija glutamata u ekstracelularni prostor na postsinaptičkoj membrani dovodi do aktivacije glutamat-receptora (NMDA, AMPA, kainat) i aktivacije jonskog kanalskog kompleksa, koji utiče na pomeranje kalcijuma iz ekstracelularnog u intracelularni prostor. Ekscesivno oslobađanje glutamata i rezultujući ekscesivni ulaz Ca<sup>2+</sup> u ćelije je ekscitotoksičan proces odgovoran za kaskadu sekundarnih ishemijskih neuronalnih oštećenja (si. 1). Visoki novo intracelularnog kalcijuma aktivira degradativne enzime: proteaze, fosfolipaze, NO sintetaze (NOS), kalpaina (citolol proteinaze), gelsolina (kaspaza enzima), koji direktno ili indirektno oštećuju celularne proteinske i druge strukture i dovode do nagomilavanja arahidonske kiseline, inhibicije mitohondrijalnih respiratornih enzima i formiranja slobodnih kiseoničkih radikala i ekscitotoksične ćelijske smrti. Postoje dokazi da je za apoptotičku ćelijsku smrt, pored akumulacije glutamata i intracelularnog Ca<sup>2+</sup>, odgovorna kaspaza kao glavni medijator. NO inhibira apoptozu inhibicijom enzima kaspaze.

### Reperfuziono oštećenje

Oštećenje izazvano reperfuzijom i reoksigenacijom nastaje posle uspostavljanja sistemske perfuzije. Oporavak kardijalnog ritma i stabilizacija arterijskog krvnog pritiska u postarestnom periodu ne znače oporavak cerebralne perfuzije, već se celularna destrukcija nastavlja. Promene u cerebralnoj perfuziji i patofiziološke posledice „no-flow“ stanja za vreme i „re-flow“ stanja posle globalne cerebralne ishemije su kompleksne i nedovoljno poznate. „No-reflow“ fenomen posle cerebralne ishemije je glavni ograničavajući faktor za adekvatan oporavak i preživljavanje nakon kardijalnog aresta. Faza oštećenja reperfuzijom i reoksigenacijom je multifaktorijska kompleksna hemijska kaskada, koja se odigrava pod uticajem aktiviranih leukocita i citokina. Predstavlja inflama-



tornu reakciju u ishemičnom tkivu mozga za koju su odgovorni leukociti. Agregati leukocita (neutrofila) i trombocita i adhezije leukocita za zidove kapilara (leukocitno-endotelne adhezije)

blokiraju krvni protok u ishemičnom mozgu (perfuziona insuficijencija - „no-reflow“). Leukotrieni i prostaglandini nastali iz arahidonske kiseline i slobodni kiseonički radikali povećavaju mikrovaskularnu permeabilnost, koja dovodi do transendotelne migracije leukocita i njihove infiltracije u ishemično tkivo mozga i aktivacije inflamatorne reakcije. Rezultat je dalje oslobađanje velike količine slobodnih kiseoničkih radikala (OFR): superoksid anjoni, hidrogen peroksid, hidroksil radikali. OFR pogoršavaju tkivno oštećenje i biohemijsko funkcionisanje ćelija, jer dovode do peroksidacije lipidne komponente ćelijske membrane i daljeg ataka na ćelijske lipide, proteine i nukleinske kiseline, što zatim omogućava invaziju i infiltraciju neutrofila u postishemičnom tkivu mozga. NO sintetaza povećava NO koncentraciju, a abnormalno velika količina superoksida konvertuje NO u peroksinitrit, koji oštećuje endotel kapilara i povećava ne samo edem, već dovodi do endotelnih protruzija koje dodatno blokiraju kapilare. Citokini su proinflamatorni i ključni medijatori u reperfuzionoj fazi cerebralnog tkivnog oštećenja. Značajan izvor citokina su leukociti. Citokini indukuju dalji porast neutrofila koji pogoršavaju inflamatorne aktivnosti i dovode do nekroze neuronalnih ćelija.

**Slika 2.** Shematski prikaz tri faze ishemijskog oštećenja mozga: ishemijska depolarizacija, biohemijska kaskada i reperfuziono oštećenje

#### Mehanizam delovanja indukovane (terapijske) hipotermije

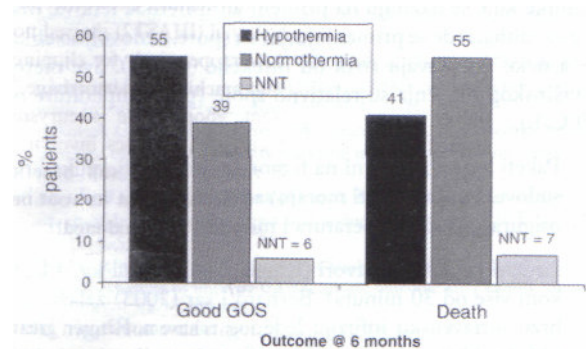
Klinički i eksperimentalni rezultati pokazuju multifaktorijalne neuroprotektivne efekte blage hipotermije posle kardijalnog arista:

- Redukcija cerebralnog metabolizma (CMRO<sub>2</sub>) (približno 7% za svaki 1°C). Ovo dovodi do smanjene potrošnje kiseonika i glukoze.
- Cerebralna vazokonstrikcija, koja direktno smanjuje ICR. Smanjena vaskularna permeabilnost i formiranje edema.
- Prevencija neuronalnog oštećenja i programirane ćelijske smrti (apoptoza) uglavnom bazira na inhibiciji aktivacije kaspaze.
- Pобољшanje jonske homeostaze i blokada destruktivne ishemijske biohemijske kaskade izazvane akumulacijom glutamata, receptorske aktivacije i intracelularnog nagomilavanja kalcijuma.
- Supresija inflamatorne kaskade sa smanjenjem leukocitne infiltracije i smanjenjem proinflamatornih produkata i bioaktivnih supstancija (citokina, leukotriena, tromboksana, endotelina, prostaciklina, NO).
- Smanjenje formiranja slobodnih kiseoničkih radikala.

#### Klinička aplikacija terapijske hipotermije kod preživelih posle kardijalnog arista

Vanhospitalni kardijalni arrest je često praćen lošom prognozom, jer ukoliko se oporavak spontane cirkulacije i postigne, anoksično neurološko oštećenje značajan je uzrok postreanimacionog morbiditeta i mortaliteta. Dve randomizovane kontrolisane kliničke studije su pokazale da indukovana hipotermija značajno poboljšava neurološki ishod u poređenju sa grupama pacijenata koji su tretirani bez primene hipotermije. Evropska multicentrična HACA (Hypothermia after Cardiac Arrest) studija ispituje

275 odraslih, koji su doživeli vanhospitalski arrest i oživljavanje započeto u intervalu kraćem od 15 minuta od kolapsa primenom profesionalne KPR. Od kolapsa do povratka spontane cirkulacije vreme kraće od 60 minuta. Hlađenje prosečno 105 minuta posle ROSC-a. Ciljna temperatura 32-34°C postignuta je posle oko 8 h i održavana tokom 24 h. Pasivno zagrevanje sledi tokom više od 8 h. Rezultati prikazani na slici 3. pokazuju da hipotermija utiče na bolji neurološki ishod i niži mortalitet praćenih tokom 6 meseci (si.3).



**Slika 3.** Procenat pacijenata sa dobrim neurološkim ishodom i mortalitetom u grupi pacijenata tretiranih normotermijom i hipotermijom u HACA studiji

Australijska studija pokazuje sličnu korist hipotermije posle vanhospitalskog arista. Ovi istraživači nalaze da primenom indukovane hipotermije, broj preživelih sa dobrim ishodom je 49% za razliku od 29%, koji nisu tretirani hipotermijom. Ispitivači u ovoj studiji preporučuju protokol: pacijent treba da bude intubiran (ako već nije) i mehanički ventiliran, PaO<sub>2</sub> > 13,0 kPa (100 mm Hg) i PaCO<sub>2</sub> oko 5,3 kPa (40 mm Hg). Srednji arterijski pritisak se održava između 90 i 100 mm Hg uz primenu vazoaktivnih lekova, ako je potrebno. Centralna temperatura se meri pomoću temperature elektrode postavljene u mokraćnu bešiku. Kada su ovi uslovi postignuti, upotrebom ledenih paketa i ledenih rastvora hipotermija se indukuje neposredno i što brže. Cilj je da se postigne telesna temperatura od 33°C unutar 4 h od ROSC-a. Adekvatna sedacija i mišićna relaksacija sprečavaju drhtavicu i smanjuju potrebu za kiseonikom. U JIT-u se hlađenje nastavlja najčešće korišćenjem vodenog ledenog prekrivača (Blanketrol sistem), tako da se ciljna centralna temperatura održava na 33°C tokom 12 h. Posle toga započinje se aktivno ili pasivno ponovno zagrevanje. Kratkim trajanjem hipotermije, većina neželjenih efekata se izbegava. Elektrolitni poremećaji se koriguju, a diureza nadoknađuje volumenom. Za aktivno zagrevanje koristi se istoimeni Blanketrol sistem do postizanja telesne temperature od 37°C. U periodu zagrevanja, značajno je pomenuti da K\* koji hipotermijom ubačen u ćelije, postaje ekstracelularan. Ovo treba imati na umu, da ne bi preduzeli intravensku korekciju hipokalemije.

Holzer i sar. 2005. su objavili sistematsku revijalnu publikaciju sa ciljem da analiziraju podatke iz literature i na bazi dokaza definišu korist i efikasnost terapijske hipotermije u odraslih pacijenata, koji su preživeli kardijalni arrest i kada je terapijska hipotermija (<35°C) primenjena unutar 6 sati po dolasku na Odeljenje urgentne medicine. Rezultati njihovog ispitivanja pokazuju da blaga terapijska hipotermija kratkoročno (6 meseci) poboljšava

neurološki oporavak i preživljavanje u pacijenata kod kojih je ka-

rdijalni arrest bio kardijalnog porekla. Dugoročni efekti terapijske hipotermije zahtevaju dalje istraživanje. Autori naglašavaju da idealna tehnika hlađenja ne postoji. Neophodno je ispitati koja metoda je najsigurnija, a u odnosu na cenu koštanja i najefikasnija.

#### **Tehnike indukovane (terapijske) hipotermije i monitoring**

Primenjuju se tehnike spoljašnjeg i/ili unutrašnjeg hlađenja. Tehnike koje se baziraju na primeni antipiretika, fenova, hladnog vazduha, rede se primenjujujer su spore, nedovoljno efikasne, a neke povećavaju rizik od infekcije (fenovi). Sve metode površinskog hlađenja su relativno spore (pad temperature oko  $0,9^{\circ}\text{C/h}$ ).

- Paketi leda postavljeni na femoralni predeo, tj. velike krvne sudove. Ledeni paketi moraju sadržati led plus vodu da bi se osigurala niska temperatura i moraju se često menjati.

" Ledeni infuzioni rastvori (Ringer laktat 30 ml/kg,  $4^{\circ}\text{C}$ , tokom više od 30 minuta). Bernard i sar (2003) *zalažu* se za brzu intravensku infuziju ledenog rastvora Ringer laktata ( $4^{\circ}\text{C}$ ) velikog volumena (30 ml/kg), što za izazivanje blage hipotermije predstavlja efikasnu metodu, koja nije skupa.

- Vodom punjeni pokrivači i podloge (Blanketrol)

" Forsiram hladan vazduh (sporo hlađenje od oko  $0,3^{\circ}\text{C/h}$ )

- Endovaskularno hlađenje sprovodi se postavljanjem intravaskularnog katetera (preko femoralne vene u v.cava inf.) (CoolGard 3000, Icy catheter). Metoda je skupa, ali omogućava brzo i kontrolisano hlađenje i mogućnost kontrolisanog ponovnog zagrevanja.

Tokom indukovanja hipotermije, imperativ je merenje centralne temperature postavljanjem termoelektrode u mokraćnu bešiku, rektalno ili nazofaringealno. Optimalno je merenje centralne temperature na dva mesta. Gojazni pacijenti se teže hlade zbog izolacionog svojstva masnog tkiva. Stariji se lakše hlade, jer imaju manji bazalni metabolizam i manju sklonost ka vazokonstrikciji. Drhtavica se mora izbeći, jer se metabolizam povećava i za 100%, a mogu nastati miokardna ishemija i intrakranijalna hipertenzija. Neophodna je sedacija, a neretko i mišićna paraliza. Vazodilacija pomaže transfer toplote od centra ka periferiji i proces hlađenja se brzo razvija. Ponovno zagrevanje treba da bude postepeno i prilagođeno fiziologiji pacijenta ( $0,25-0,5^{\circ}\text{C/h}$ ). Optimalna target temperatura, brzina hlađenja, trajanje hipotermije i brzina ponovnog zagrevanja još nisu jasno određeni, potrebna su dalja istraživanja. TH pokazala se naročito korisnom u pacijenata sa kratkim trajanjem kardijalnog aresta (< 30 minuta). Prilikom primene indukovane hipotermije neophodni su internacionalna saradnja i registracija ([www.coolheart.com](http://www.coolheart.com)). Naučnom evaluacijom ovako dobijenih rezultata, može se u budućnosti dobiti odgovor.

Monitoring tokom indukovane hipotermije podrazumeva pored merenja centralne temperature, procene vitalnih funkcija i konvencionalni biohemijski monitoring (gasne analize, elektroliti, glikemija, koagulacioni status). Postoji jaka povezanost između hiperglikemije posle reanimacije zbog kardijalnog aresta i lošeg neurološkog ishoda. Neophodna je česta kontrola glikemije i tretman inzulinskom infuzijom. Ne postoje specifični klinički testovi, koji mogu predvideti ishod u prvih nekoliko časova posle

ROSC-a. Biohemijski testovi kao merenje serum neuron-specifične enolaze (NSE) i protein S-IOOb nisu se pokazali pouzdani u predikciji ishoda individualnih slučajeva. Iako ne postoji zlatni standard markera koji označavaju cerebralnu insuficijenciju posle kardijalnog aresta, cerebrospinalni nivo CK-BB (kretlnin kinaza), koju zovu „hemijska biopsija" mozga, korelira sa stepenom neurološkog oštećenja. Elektrofiziološki testovi, kao somatosenzorni evocirani potencijali (SEP) n. medianus-a kod komatoznih bar 72 h posle kardijalnog aresta predstavlja specifičan test u predikciji lošeg ishoda. EEG ima ograničenu prognostičku vrednost.

#### **Neželjeni efekti**

Mada postoje jaki dokazi, koji podržavaju upotrebu blage terapijske hipotermije, potencijalni neželjeni efekti mogu biti izraženi, pa se terapijska hipotermija ne primenjuje univerzalno, potrebna je pažljiva evaluacija.

#### *Kardiovaskularni sistem*

Hipotermijom izazvano povećanje kateholamina dovodi u početku do tahikardije, povećanog srčanog minutnog volumena i povećanog zahteva za kiseonikom. Dalja hipotermija izaziva usporavanje srčane frekvence i smanjenje minutnog volumena srca. Periferna vazokonstrikcija, odnosno, povećana sistemska vaskularna rezistenca, oštećuju dotok kiseonika. CVP je povećan, a srednji arterijski pritisak (MAP) obično se održava. Elektrokardiografske promene se pored sinusne bradikardije, manifestuju produženim PR intervalom, širenjem QRS kompleksa i pojavom Osborn talasa (J talasa) na nishodnom delu QRS kompleksa. Aritmije su retke kod hipotermije iznad  $30^{\circ}\text{C}$ . Ispod ove temperature rizik za aritmije se povećava, naročito u prisustvu hipokalijemije.

#### *Respiratorni sistem*

Da bi se održavao normalan  $\text{PaCO}_2$  neophodno je smanjiti disajni volumen na ventilatoru. Izražena je veća učestalost pneumonije, a smatra se da selektivna digestivna dekontaminacija može smanjiti rizik.

#### *Gastrointestinalni sistem*

Smanjen gastrointestinalni motilitet zahteva primenu prokinetika da bi se izbeglo odlaganje enteralne ishrane. Hepatalni krvni protok i hepatalni metabolizam su smanjeni, što značajno utiče na sniženje klirensa lekova. Serum amilaza i enzimi jetre su često povišeni.

#### *Renalni sistem*

Renalni krvni protok je smanjen, a diureza rezultira smanjenjem reapsorpcije u ascendentnom delu Henleove petlje. Intracelularno pomeranje kalijuma, magnezijuma i fosfata dovodi do pada plazma koncentracije ovih elektrolita. Hipomagnezijemija utiče na cerebralnu i koronarnu vazokonstrikciju praćenu ishemijom. Hepatalna i renalna oštećenja dovode do promenjene farmakokinetike lekova.

#### *Acido-bazni status*

Metabolijska acidoza nastaje kao rezultat povećane koncentracije laktata i povećane produkcije slobodnih masnih kiselina, ketona i glicerola. Hipomagnezijemija i hipofosfa-

temija su prisutni.

#### Hematološki sistem

Broj trombocita kao i broj leukocita i njihovih funkcija smanjeni su.

Vreme krvarenja produženo. Koagulaciona kaskada može u celini biti oštećena, mada testovi kao što su PT, APTT ne moraju odražavati ove promene. Zbog koagulopatije, primena TH kod politraumatizovanih je kontroverzna i može biti praćena porastom morbiditeta i mortaliteta. Neophodna je pažljiva evaluacija stvarnog kliničkog benefita bez obzira na neuroprotekciju.

#### Infekcija

Indukovana hipotermija oštećuje imuni sistem, te inflamatorni odgovor organizma može biti promenjen. Nozokomijalna pneumonija se dešava u preko polovine pacijenata sa indukovanom hipotermijom, koja traje duže od 7 dana. Zarastanje rana je usporeno, te je neophodan oprez i intenzivna zdravstvena nega. Rizik od infekcije se povećava sa neadekvatnom kontrolom glikemije. Rezistencija na inzulin, smanjeno oslobađanje inzulina i prateća hiperglikemija značajni su neželjeni efekti hipotermije. Neophodna je infuzija inzulina za tretman hiperglikemije.

#### Etički aspekti

Najznačajnije etičko pitanje je činjenica da metoda nije adekvatno procenjena. Čak, ako metoda indukovane hipotermije ima pozitivan efekat, korisni efekti moraju biti adekvatno odmereni u odnosu na korist drugih metoda.

#### Ekonomski aspekti

Pored materijala i opreme, dodatni personal i angažovanje 1 do 2 dana predstavljaju dodatne troškove. Pacijenti zahtevaju mehaničku ventilaciju, a efekat tretmana nije izvestan, pa se odnos cena i efikasnosti tretmana ne mogu precizno izračunati.

#### Zaključak

Terapijska hipotermija jedan je od najizazovnijih novih tretmana posle kardijalnog aresta u poslednjoj dekadi. Terapijska hipotermija poboljšava neurološki oporavak i ishod komatoznih pacijenata posle reanimacije kod vanhospitarnog kardijalnog aresta. Na bazi objavljenih dokaza, preporučuje se da odrasli pacijenti sa spontanom cirkulacijom bez svesti posle vanhospitarnog kardijalnog aresta treba da budu ohlađeni na 32-34°C, što se održava tokom 12-24 h, kada je inicijalni ritam bila ventrikularna fibrilacija ili bezpulsna ventrikularna tahikardija. I za svaki drugi ritam vanhospitarnog ili hospitalnog kardijalnog aresta, takva hipotermija može takođe biti korisna. Na bazi dokaza, indukovana hipotermija je preporučena strategija za postarestnu cerebralnu reanimaciju. Terapijska hipotermija predstavlja veliki korak napred u kardiopulmonalnoj reanimaciji, jer omogućava pacijentima posle kardijalnog aresta da prežive sa boljim neurološkim ishodom. Uslov za uspeh postresuscitativne hipotermije su pravovremeno i adekvatno sprovedene osnovne i složene mere (BLS i ALS) KPR prema KPR Vodiču 2005. i standardni postreanimacioni tretman u jedinicama intenzivne terapije. Blaga i dobro kontrolisana terapijska hipotermija treba da postane standard u tretmanu komatoznih pacijenata posle kardijalnog aresta.

#### Literatura

1. Luscombe M, Andrzejewski JC. Clinical applications of induced hypothermia. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* 2006;6(7):23-7.
2. Milde LN. Clinical use of mild hypothermia for brain protection: a dream revisited. *J Neurosurg Anesthesiol* 1992;4:211-5.
3. Xu L, Yenari MA, Steinberg GK, Giffard RG. Mild hypothermia reduces apoptosis of mouse neurons in vitro early in the cascade. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002;22:21-8.
4. Siesjö BK, Bengtsson F, Grampp V, Theander S. Calcium, excitotoxins, and neuronal death in brain. *Ann NY Acad Sci* 1989;568:234-S1.
5. Aibiki M, Maekawa S, Ogura S et al. Effect of moderate hypothermia on systemic and intenal jugular plasma IL-6 levels after traumatic brain injury in humans. *J Neurotraum* 1999;16:225-32.
6. Globus MY, Alonso O, Dietrich WD, Busto R, Ginsberg MD. Glutamate release and free radical production following brain injury: effects of posttraumatic hypothermia. *J Neurochem* 1995;65:1704-11.
7. Jurkovich GJ, Pitt RM, Curren PW, Granger DN. Hypothermia prevents increased capillary permeability following ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res* 1998;44:514-21.
8. Bernard SA, Gray TW, Buist MD et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-63.
9. The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group (HACA). Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549-56.
10. Hachimi-Idrissi S, Corne L, Ebinger G, Michotte Y, Huyghens L. Mild hypothermia induced by a helmet device: a clinical feasibility study. *Resuscitation* 2001;51:275-81.
11. Bernard SA, Jones BM, Horne MK. Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 1997;30:146-53.
12. Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: an advisory statement by the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 2003;108:118-21.
13. Bernard SA, Buist M. Induced hypothermia in critical care medicine: A review. *Crit Care Med* 2003;31(7):2041-50.
14. Nolan JP, Deakin CD, Soar J, Bortiger BW, Smith G. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2005;67S1:39-86.
15. Edgren E, Hedstrand U, Kelsey S. Assessment of neurological prognosis of comatose survivors of cardiac arrest. *Lancet* 1994;343:1055-9.
16. Negovsky VA. Postresuscitation disease. *Crit Care Med* 1988;16:942-6.
17. Collard CD, Gelman S. Pathophysiology, Clinical Manifestations and prevention of Ischemia-Reperfusion Injury. *Anesthesiology* 2001;94(6):1133-8.
18. Holzer M, Bernard S, Idrissi-Hachimi S, Roine RO et al. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: Systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care Med* 2005;33:414-8.
19. 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.
20. Šunde K. Therapeutic hypothermia with endovascular cooling. *Scand J Trauma Resus Emerg Med* 2004;12:23-5.
21. Janata A, Holzer M, Bavegan K et al. Rapid induction of cerebral hypothermia by aortic flush during normovolemic cardiac arrest in pigs. *Crit Care Med* 2006;34(6):1769-74.
22. Oddo M, Shaller MD, Feihl F, Ribordy V, Liaudet L. From evidence to clinical Practice: Effective implementation of therapeutic hypothermia to improve patient outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med* 2006;34(7):1865-73.
23. Polderman KH. Application of hypothermia in the intensive care unit: Opportunities and pitfalls of a promising treatment modality-Part 2: Practical aspects and side effects. *Intensive Care Med* 2004;30:757-69.
24. Skowronski GA. Therapeutic Hypothermia after cardiac arrest-not so fast. *Critical Care and Resuscitation* 2005;7:322-4.