

# Mírná terapeutická hypotermie jako významný faktor zlepšení výsledku kardiopulmonální resuscitace

Bronislav Klementa<sup>1</sup>, Olga Klementová<sup>1</sup>, Milan Adamus<sup>1</sup>, Radovan Uvízl<sup>1</sup>, Pavel Folwarczny<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče, LF UP a FN Olomouc

<sup>2</sup>I. interní klinika, LF UP a FN Olomouc

Přestože je vliv léčebné hypotermie na člověka znám již po řadu století, je stále intenzivně studován. Studie sledují vliv hypotermie na různých úrovních nejen na přežívání po KPR z kardiálních i jiných příčin, ale i na výsledný neurologický stav postižených osob. Porovnávají se moderní extra a intravaskulární techniky chlazení nejen z hlediska rychlosti nástupu, kolísání teplot, ale především léčebných výsledků. Mírná terapeutická hypotermie – MTH (Mild therapeutic hypothermia) po úspěšné resuscitaci se již stala vzhledem k významně zlepšenému neurologickému stavu pacientů po srdeční zástavě standardem léčby v nemocnicích. Postupně se zájem o tuto léčebnou metodu v rámci zlepšení terapeutického výsledku po KPR přesouvá i do etapy ošetřování pacientů v rámci přednemocniční péče.

**Klíčová slova:** mírná terapeutická hypotermie, zástava oběhu, zlepšení neurologického stavu.

## *Mild therapeutic hypothermia significantly improves the results of the cardiopulmonary resuscitation*

In spite of the fact that the effect of therapeutic hypothermia on human beings is known for many centuries, it is still studied intensively. The studies watch the therapeutic hypothermia influence not only on surviving after the ischemic stroke, but also on the final neurological condition of the patients afflicted. There are emerging new modern extra- and intravascular techniques which improves not only the speed of start, temperature swings, but mainly the treatment results. Mild therapeutic hypothermia (MTH) after a successful resuscitation has already become a treatment standard in hospitals with regard to improving neurological conditions of patients after the cardiac arrest. The interest in this treatment method is gradually being shifted also towards the prehospital care.

**Key words:** mild therapeutic hypothermia, circulatory arrest, improvement of the neurological condition.

Interv Akut Kardiolog 2010; 9(4): 186–189

## Incidence zástavy oběhu, přežívání po KPR

Ročně utrpí náhlou srdeční zástavu v Evropě asi 700 000 osob, v USA 325 000 až 400 000 osob, incidence zástavy oběhu v Evropě z kardiální příčiny činí okolo 37 případů na 100 000 obyvatel za rok (1). Přežívání po mimonemocniční zástavě oběhu se přitom pohybuje na nízké úrovni jen okolo 10 %, přičemž při zástavě oběhu v nemocnici je dosaženo přežití okolo 20 %. Přežití po KPR přitom záleží na mnoha faktorech, ke kterým patří příčina zástavy oběhu, stav postiženého před vznikem zástavy oběhu a jeho komorbidit, délka ischemie během KPR, první zachycený EKG rytmus, zahájení KPR prvními svědky (2, 3). V po-resuscitačním období může docházet ke spuštění patofyziologických procesů, které mohou být ve svém důsledku pro nemocného fatální. Tento stav se označuje jako po-resuscitační nemoc. V tomto období je potřebné postiženého hemodynamicky stabilizovat, zajistit dostatečnou oxygenaci, normalizovat vnitřní prostředí, zabránit vzniku horečky a také provádět neuroprotektivní opatření, ke kterým se řadí mírná terapeutická hypotermie (MTH).

## Patofyziologie hypotermie

Hypotermie účinkuje na lidský organizmus na několika úrovních. Především se jedná o snížení metabolických potřeb tkání, dochází ke snížení mozkové perfuze a ke snížení nároků na dodávku kyslíku. V mozkové tkáni je dosaženo snížení metabolických nároků na 1 °C přibližně o 6 %, dochází k omezení tvorby mozkového edému a snížení intrakraniálního tlaku. Podle experimentální studie na zvířecím modelu klesá průtok krve mozkem více než dvojnásobně při teplotě 33 °C (4). Hypotermie ovlivňuje snížením exprese ICAM-1 (mezibuněčná molekula, zprostředkovávající adhezi leukocytů k poškozeným buňkám cévního endotelu), interakci mezi leukocyty a endotelem a snižuje produkci prozánětlivých mediátorů, ke kterým patří oxid dusnatý, interleukin 6. Na tomto snížení se zřejmě podílí inhibice transkripce nukleárního faktoru kappa B. U hypoxicky postiženého mozku díky hypotermii dochází k omezení produkce excitálních mediátorů a potlačení zánětlivé reakce, současně dochází ke zvýšení systémové vaskulární rezistence spojené se snížením minutového srdečního výdeje (5). Mohou se objevit poruchy

vnitřního prostředí a zhoršení krevní srážlivosti včetně poklesu bílých krvinek. Při těžké hypotermii často dochází ke vzniku závažných arytmií. Zmenšení vzestupu hladiny glutamátu je spojeno s poklesem intracelulární koncentrace vápníku, se zmenšením spotřeby ATP a představuje pravděpodobně jeden z hlavních neuroprotektivních účinků hypotermie. Hypotermie je tedy účinný postup na zabránění ischemicko-reperfučního poškození.

## Historie léčebné hypotermie

První použití má kořeny již ve starém Egyptě nebo Řecku, již Hippokrates doporučoval použít obložení raněných ledem a sněhem pro snížení krvácení. Na začátku 19. století osobní lékař Napoleona baron Dominique Jean Larrey (označovaný za otce válečné chirurgie) vyzoroval, že zranění podchlazení vojáci, kteří leželi blíže k ohni, umírali rychleji na rozdíl od vojáků, kteří byli od ohně vzdáleni. Využil poté zjištěného efektu hypotermie přímo na bojišti (6). V polovině 20. století byly popsány případy úspěšných oživení po protražované hypoxii u tonoucích, podchlazených obětí. Po roce 1945 byly publikovány první

pokusy s hypotermií u pacientů během operací mozkových aneurysmat, později byla hypotermie použita u kardiokirurgických pacientů. V 80. letech 20. století se prokázaly výhody menších komplikací mírné hypotermie vzhledem k hluboké a hypotermie byla opakovaně studována (7, 8). V roce 2005 bylo v rámci nových KPR guidelines zapracováno doporučení na provádění hypotermie po zástavě oběhu z kardiální příčiny. Problematické hypotermie se v současné době věnuje řada různých typů studií.

### Definice hypotermie

O hypotermii se jedná v případě, jestliže teplota tělesného jádra je nižší než 36 °C. Lehká hypotermie je definovaná v rozsahu 32–35 °C, střední 30–32 °C a těžká hypotermie pod 30 °C.

### Klinické využití mírné terapeutické hypotermie

V roce 2002 byly publikovány dvě prospektivní multicentrické randomizované studie, které prokázaly příznivý účinek mírné hypotermie na mortalitu a morbiditu nemocných přijímaných do nemocnice po srdeční zástavě. První z nich proběhla v devíti evropských centrech

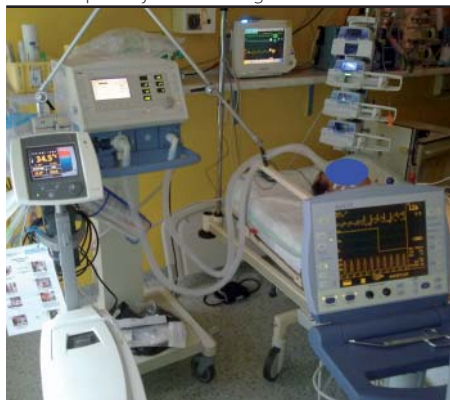
(8) a druhá byla provedena ve čtyřech centrech australského Melbourne (9). Do studie byli vzati nemocní po kardiopulmonální resuscitaci s přetrvávající závažnou poruchou vědomí. V obou studiích byla zvolena metoda zevního ochlazení, kdy vstupní kritéria zařazení do studie byla fibrilace komor nebo bezpulzová komorová tachykardie. Australská centra chladila nemocné po dobu 12 hodin na cílovou centrální teplotu 33 °C s následným aktivním ohřátím dle potřeby v 18.–24. hodině od přijetí. Ve druhé studii byli nemocní chlazení na cílovou teplotu mezi 32–34 °C po dobu 24 hodin s následným pasivním zahřátím. Obě studie prokázaly statisticky významné zlepšení neurologického stavu vzhledem ke skupině, kde byla terapie po obnovení oběhu prováděna v té době standardním způsobem bez ochlazování. Žádná z obou studií nezaznamenala statisticky významně vyšší výskyt komplikací a současně obě studie prokázaly výhodnost použití mírné terapeutické hypotermie u nemocných po mimonemocniční oběhové zástavě z kardiálních příčin. Na základě těchto studií bylo doporučeno v guidelines KPR z roku 2005 od Evropské rady pro resuscitaci (ERC) používat terapeutickou hypotermii po zá-

**Obrázek 1.** Přístroj pro extravaskulární chlazení pomocí podušek s kapalným médiem HICO – VARIOTERM



stavě oběhu z kardiální příčiny. V současné době se mírná terapeutická léčebná hypotermie již stala standardní metodou u pacientů po proběhlé zástavě oběhu, pokud nejsou shledány kontraindikace k jejímu nasazení. U pacientů

**Obrázek 2.** Terapeutická hypotermie u pacienta po úspěšné KPR pomocí intravaskulárního chlazení přístrojem Thermogard



s těžkým poraněním hlavy jsou zatím výsledky studií rozporné. Jedna multicentrická studie publikovaná v roce 2008 neprokázala zlepšení neurologického výsledku a došlo ke zvýšení mortality u dětí s těžkým traumatem hlavy (10), jiné studie naopak zlepšení neurologického stavu potvrdily. V současné době probíhá multicentrické studie týkající se této problematiky (North American Brain Injury Study), kde jsou zatím k dispozici předběžné slibné výsledky (11).

### Metody používané k navození mírné terapeutické hypotermie

Získaná data z proběhlých studií ukazují, že v případě použití MTH je důležité co možná nejrychlejší snížení tělesné teploty, nejlépe ihned po obnovení spontánního krevního oběhu. Cílová teplota by se měla pohybovat v rozmezí 32–34 °C. Velmi efektivním a také levným způsobem chlazení je podání rychlé infuze velkého množství ochlazených krystaloidů na 4 °C, která se řadí mezi nejčastěji používané techniky. Podávají se do širokých periferních kanyl nebo méně do centrálního žilního přístupu jako rychle podávaný úvodní bolus ochlazených roztoků v dávce 5–30 ml kg/ tělesné hmotnosti (12, 13). Krystaloidy se v současné době již používají na základě úspěšných proběhlých studií (v České republice studie PRE-COOL) již při zahájení MTH v terénu po úspěšné KPR přednemocniční péči (14). Ochlazování gastrickou laváží není efektivní v rychlém navození hypotermie, a proto se nepoužívá. Méně účinná metoda je také ochlazování pomocí vzduchu vhněného přes podložku přímo na tělo pacienta. K zevnímu chlazení lze použít i ledové obklady, které však musejí být podloženy inertní podložkou, aby nedošlo ke vzniku omrzlin. Vhodnějším způsobem je použití speciálního chladicího zařízení, u kterého dochází k řízenému chlazení těla

pomocí podušek s ochlazeným kapalným médiem, někdy i s možností zpětné vazby na centrální tělesnou teplotu a současně lze využít i lokální ochlazení hlavy. Mezi další možnosti chlazení patří kontinuální hemodialýza nebo napojení na mimotělní oběh.

### Použití MTH v přednemocniční péči

Podání v přednemocniční péči je v současné době předmětem řady studií, jejichž dosavadní výsledky prokázaly účinnost této metody. Intravenózní podání ochlazených krystaloidů v přednemocniční péči pro zavedení MTH se v současné době již používá na některých ZZS v České republice po úspěšné KPR z kardiálních příčin.

### Novinky v technice ochlazování během mírné terapeutické hypotermie

Již v roce 2004 byly publikovány první práce, ukazující účinnost a bezpečnost systému intravaskulárního způsobu chlazení. Mezi přístroje na trhu se řadí např. přístroje THERMOGARD XP™, COOLGARD 3000®. Metoda intravaskulárního ochlazování nepřináší vyšší riziko vzniku závažných komplikací a je dle výsledku některých studií účinnější v rychlosti nástupu než externí způsoby chlazení. Tato metoda využívá speciální katétr, zavedený převážně z femorální žíly do dolní duté žíly, ve kterém v uzavřeném okruhu cirkuluje chladný fyziologický roztok. Teplota a rychlost proudění chladného roztoku jsou řízeny extrakorporální jednotkou na základě informací o teplotě tělesného jádra z teplotního čidla. Řízení teploty tělesného jádra je velmi přesné, využívá zpětnou vazbu většinou z teplotního čidla umístěného v močovém měchýři a ve srovnání s externími způsoby je dosahováno menší odchylky od požadované teploty. V některých srovnávacích studiích byly dosaženy nejkratší časy při použití metody intravaskulárního ochlazování k dosažení požadované teploty (s chlazením infuzemi, gelovými podložkami i vodními matracemi) i velmi přesné udržování teploty v požadovaném rozmezí (15). Při použití této metody je možné také pacienta řízeně ohřívat a účinně zabránit vzniku febrilií. Určitou překážkou širšího rozšíření je finanční náročnost přístroje i nutných pomůcek používaných během ochlazování (15, 16).

### Indikace pro zavedení MTH na pracovištích intenzivní péče

- přetrvávající bezvědomí (Glasgow Coma Scale – GCS < 13)

- doba mezi vznikem náhlého bezvědomí (časem zástavy) a zahájením neodkladné kardiopulmonální resuscitace (laické či odborné) není prokazatelně delší než 15 min.

### Kontraindikace MTH na pracovištích intenzivní péče

- terminální stav základního onemocnění
- klinický stav, jehož závažnost s maximální pravděpodobností vylučuje přežití nemocného
- refrakterní bradykardie se známkami nízkého srdečního výdeje
- nemocní se známým imunodeficitem
- refrakterní hypotenze
- porucha koagulace s klinickými známkami závažného krvácení (17)

### Doporučené udržování MTH

Po dosažení cílové hodnoty v daném rozmezí 32–34 °C je poté teplota udržována po dobu 24 hod. Po 24 hodinách plánované hypotermie je zahájeno **řízené ohřívání** nemocného.

Postupně je zvyšována cílová teplota nemocného až k požadované hodnotě 36,5 °C s teplotním gradientem okolo 0,1 °C za hodinu. Výhodné se dle výsledků novějších studií zdá být dosažení co nejmenšího kolísání teploty tělesného jádra od požadované teploty v rozsahu 32–34 °C. Minimalizování kolísání má význam nejen během ochlazování, ale také ve fázi ohřívání nemocného a následně udržování teploty ve fyziologickém rozmezí s cílem zabránit vzniku horečky.

### Metody monitorování tělesné teploty během mírné terapeutické hypotermie

Měření teploty během MTH je nejvhodnější pomocí močového katétru s teplotním čidlem, nebo jícnového teplotního čidla, případně lze použít bezkontaktní měření z ušního bubínku. Invazivnější měření je prováděno pomocí zavedeného plicnicového katétru. Měření rektální teploty se u dospělých pacientů nepoužívá.

### Komplikace při ochlazování

Pokud dochází k poklesu tělesné teploty, pak u pacienta nastane stav charakterizovaný reaktivní termogenezí, která se projeví hlavně svalovým třesem. K eliminaci svalového třesu je potřebné udržování dostatečné úrovně sedace (opioidy, benzodiazepiny, propofol) a při zahájení hypotermie je potřebné také intravenózní podání myorelaxancií, které spolehlivě zabrání třesu a tím produkci tepla spo-

jeného s vyšší spotřebou kyslíku v organizmu. Během hypotermie, zejména je-li navozena infuzní terapií, může dojít ke vzniku minerálové dysbalance. Hyponatrémie může výrazně zhoršit otok mozku a hypokalcémie spolu s hypomagnezemií zvyšuje riziko vzniku závažných arytmií a také může dojít k poruchám krevní srážlivosti. Proto je vhodné provádět především v úvodní fázi hypotermie nejen častější kontroly mineralogramu s úpravou infuzní léčby dle stavu, ale také kontrolu krevní srážlivosti. Při obavách z plicního edému lze tekutinovou bilanci korigovat dle potřeby diuretiky nebo pomocí kontinuálních očišťovacích metod krve. Pokles tělesné teploty pod 33 °C může vést sám o sobě k vyššímu riziku arytmií, které je nutné vždy urgentně terapeuticky řešit. Zvýšení glykémie v souvislosti s hypotermií souvisí se sníženou schopností pankreatu secerňovat inzulín, a proto je doporučeno vhodně korigovat hladiny glykémie kontinuální infuzí inzulínu. Ukončení hypotermie bývá často prováděno jako pasivní ohřívání, které je však často spojeno se vznikem nežádoucích horeček. Z důvodů možného sekundárního poškození mozku je vhodnější volit aktivní řízení teploty i ve fázi ohřevu pacienta.

## Závěr

Mírná terapeutická hypotermie nyní patří mezi účinné způsoby, jak zlepšit nejen přežívání, ale i dlouhodobou prognózu nemocných po úspěšné kardiopulmonální resuscitaci z kardiální příčiny. Využití je intenzivně studováno také u těžkého poranění mozku dospělých i dětí, ale i po zástavě z jiných kardiálních příčin. Z příznivých závěrů studií použití hypotermie po KPR vyplývá nejen nutnost zahájení co nejčasněji po úspěšném obnovení spontánního krevního oběhu, a to s výhodou

již ve fázi přednemocničního ošetření, na které pak navazuje pokračování ochlazení během poskytování specializované péče v nemocnici. V nemocniční péči se již delší dobu úspěšně využívají sofistikované metody chlazení extravaskulární nebo intravaskulární, které jsou méně náročné na ošetřující personál, než jiné metody a které také mnohem přesněji dokáží udržet teplotu tělesného jádra v požadovaném teplotním rozmezí 32–34 °C. Pro dobré výsledky při použití léčebného postupu MTH je také důležité velmi pozvolné ohřívání, aby se aktivně zabránilo hypertermii po ukončení ochlazování, která zhoršuje léčebné výsledky. Mírná terapeutická hypotermie se vzhledem ke svým příznivým výsledkům stala standardem v poresuscitační terapii po zástavě oběhu.

Tato „znovuobjevená“ léčebná metoda je dostupná, přináší dobré výsledky a také je relativně levná.

## Literatura

1. Peberdy MA, Kaye W, Ornato JP, Larkin GL, Nadkarni V, Mancini ME, Berg RA, Nichol G, Truitt TL. Cardiopulmonary resuscitation of adults in the hospital: A report of 14,720 cardiac arrests from the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation. *Resuscitation* 2003; 58: 297–308.
2. Larkin GL, Copes WS, Nathanson BH, Kaye W. Pre-resuscitation Factors Associated with Mortality in 49,130 Cases of In-Hospital Cardiac Arrest: A Report from the National Registry for Cardiopulmonary Resuscitation. *Resuscitation*. 2010; 81(3): 302–311.
3. Matthew W, Henry EW. Time to Invasive Airway and Outcomes After In-hospital Cardiopulmonary arrest. *Resuscitation* 2009; 81(2): 182–186.
4. Erecinska M, Thorense M, Silver IA. Effects of hypothermia on energy metabolism in mammalian central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2003; 23(5): 513–530.
5. Vaagenes P, Ginsberg M, Ebmeyer U, et al. Cerebral resuscitation from cardiac arrest: pathophysiologic mechanisms. *Crit Care Med* 1996; 24(2 Suppl): 57–68.
6. Remba SJ, Varon J, Rivera A, Sternbach GL, Dominique-Jean Larrey: the effects of therapeutic hypothermia and the first ambulance. *Resuscitation*. 2010; 81(3): 268–271.
7. Gisvold SE, Sterz F, Abramson NS, et al. Cerebral resuscitation from cardiac arrest: treatment potentials. *Crit Care Med* 1996; 24(2 Suppl): 69–80.
8. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002; 346(8): 549–556.
9. 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(8): 557–563.
10. Hutchison JS, et al. Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children. *N Engl J Med*. 2008; 358(23): 2447–2456.
11. Guy LC, Pamala D, Valadka A, Zygun D, Okonkwo D. Multi-center Trial of Early Hypothermia in Severe Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*, 2009; 26(3): 393–397.
12. Bernard S, Buist M, Monteiro O, et al. Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a preliminary report. *Resuscitation* 2003; 56(1): 9–13.
13. Kliegel A, Janata A, Wandaller C, et al. Cold infusions alone are effective for induction of therapeutic hypothermia but do not keep patients cool after cardiac arrest. *Resuscitation* 2007; 73: 46–53.
14. Škulec R, Truhlář A, Šeblová J, Černý V. Přednemocniční indukce terapeutické hypotermie u nemocných po mimonemocniční zástavě oběhu v České republice (studie PRE-COOL) poster VI. Kongres ČSARIM, České Budějovice, 2009.
15. Hoedemaekers CC, Ezzahiti MM, et al. Comparison of different cooling methods to induce and maintain normo- and hypothermia in ICU patients: a prospective intervention study. *Crit Care* 2007; 11: 91.
16. Kandzari DE, Chu A, Brodie BR, et al. Feasibility of endovascular cooling as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention (results of the LOWTEMP pilot study). *Am J Cardiol* 2004; 93(5): 636–639.
17. Cvachovec K, Černý V, Dostál P, Prchlík M, Šeblová J, Škulec R, Truhlář A. Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Česká společnost intenzivní medicíny, Společnost intenzivní medicíny a medicíny katastrof: Konsenzuální stanovisko k použití terapeutické hypotermie. *Anest Intenziv Med*, 2009; 20(4): 221–224.

Článek přijat redakcí: 2. 6. 2010

Článek přijat k publikaci: 19. 8. 2010

## MUDr. Bronislav Klementa

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče LF UP a FN  
I. P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc  
bronislav.klementa@seznam.cz