
Co je nového v terapeutické hypotermii po KPR?

Roman Gál

**Klinika anesteziologie,
resuscitace a intenzivní
medicíny**

LF MU a FN Brno



Řízená hypotermie

cílené snížení teploty tělesného jádra

mírná

36,5-34°C

střední

33,5-28°C

hluboká

27,5-17°C



Neuroprotektivní metody

- použití farmakologických prostředků
- jiných technik (**hypotermie**)

vedoucích ke zlepšení konečného neurologického výsledku léčby u nemocných

s rizikem vzniku ischemie mozkové tkáně



cévní mozková příhoda

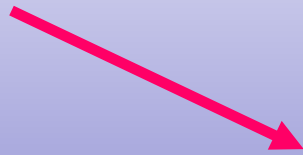
poranění mozku

Ischémie

náhlá zástava oběhu

posthypoxická encephalopatie

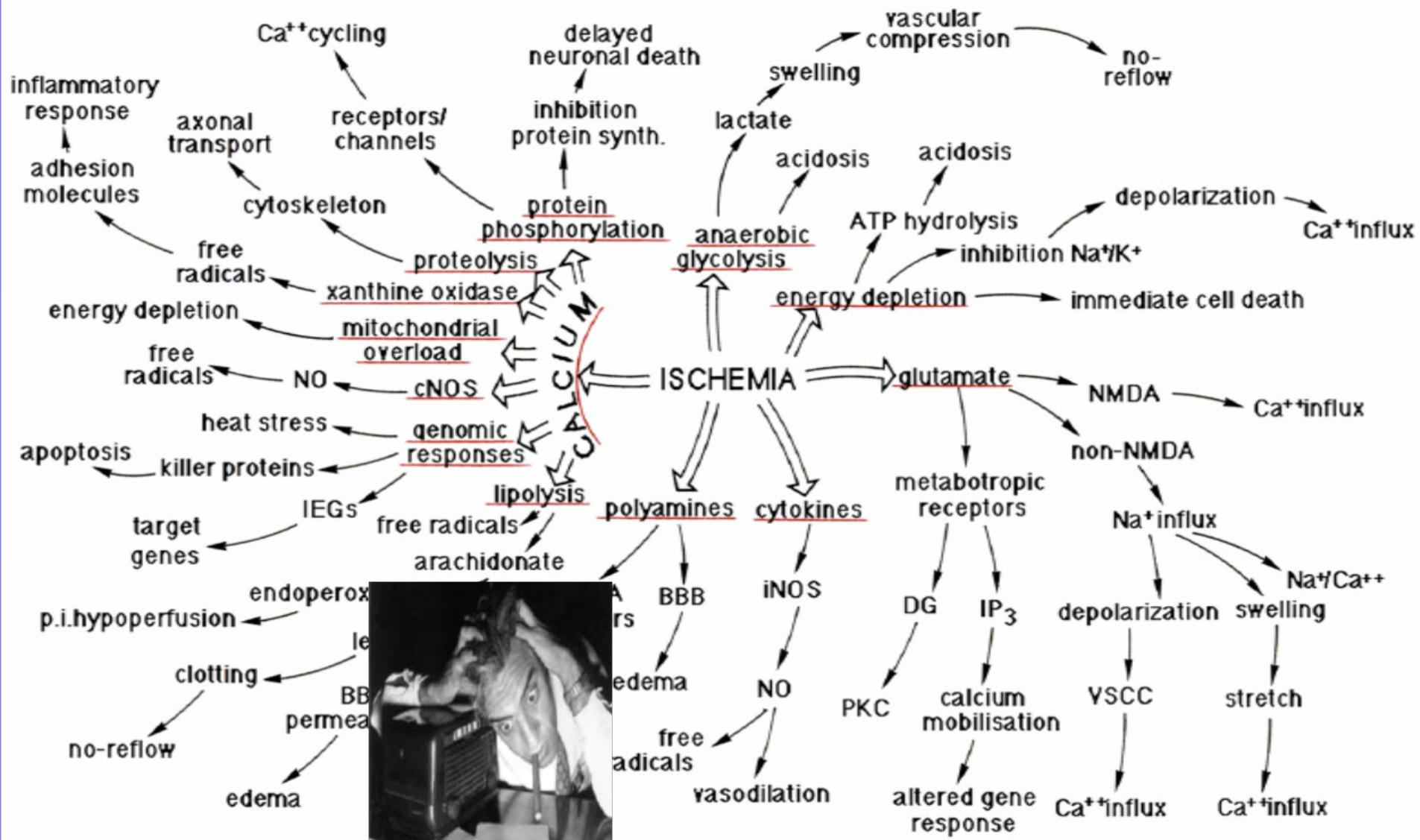
akutní infarkt myokardu
kardiochirurgie



Ischemicko/reperfúzní poranění

- začíná minuty až hodiny po inzultu
- trvá většinou 48-72 hodin
- někdy i delší časový úsek
 - např. apoptoza

Následky ischemie (zjednodušeně)



Neuroprotektivní účinky hypotermie

snížením metabolismu => snížení $CMRO_2$

- **přibližně o 7% na každý 1°C**

snížení ischemií indukovaného uvolnění
excitatorních aminokyselin

- **pozorováno i při mírných stupních hypotermie**

Zornow MH

University of Texas, Galveston

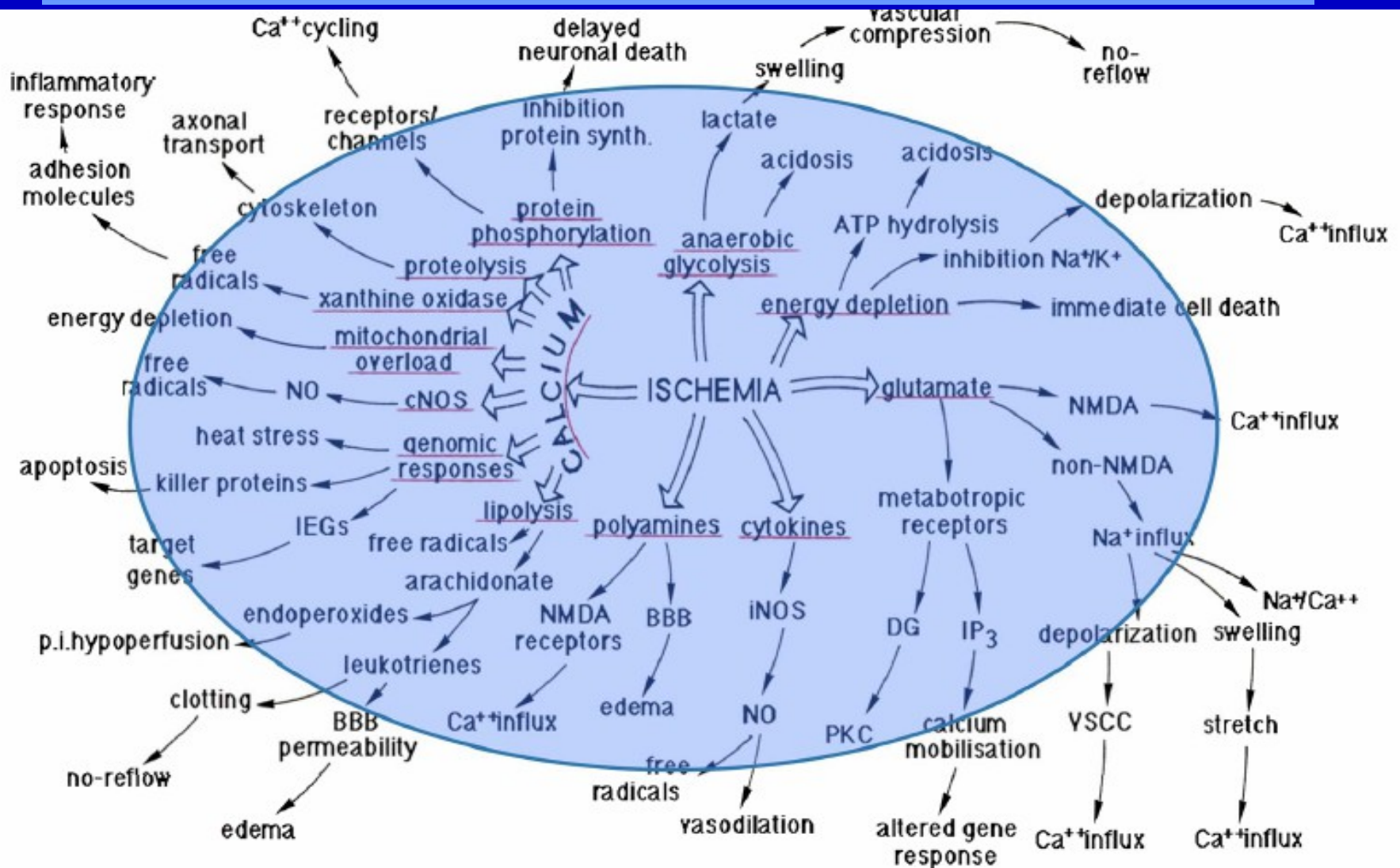
J Neurosurg Anesthesiol Apr 1995

**Možnou příčinou efektivity hypotermie je
multifaktoriální ovlivnění ischemické kaskády**

W. Dalton Dietrich

**Departments of Neurological Surgery,
Neurology, Cell Biology and Anatomy
University of Miami, USA**

Působení hypotermie





V experimentu je neuroprotektivní účinnost hypotermie ověřena na rozličných zvířecích modelech



**Akutní diseminovaná
encephalomyelitida**
Level IV

**Grand mal
křeče**
Level IV

**Srdeční zástava
z nekardiálních
příčin**
Level IV

**Septická
encephalopatie**
Level IV

**Hypovolemický
šok**
Level IV

**Peroperačně
(kardiochirurgie, cévn
í a neurochirurgie)**
Level III

**Perinatální
asfyxie**
Level I

**Post anoxická
encephalopatie
KT/KF**
Level I

**Post anoxická
encephalopatie
Asystolie/PE**
Level III

**KCP- zlepšený
outcome**
Level IIA

**Minimalizace poškození
myokardu během
ischémie/reperfúze**
Level III

Možné indikace k použití řízené hypotermie

KCP- snížení ICP
Level I

**Prevence poškození
myokardu v
kardiochirurgii**
Level IV

Ischemie míchy
Level IV

SAK
Level IV

**CMP- zlepšený
outcome**
Level III

**CMP-
snížení ICP**
Level III

**Léčba kardiogenního
šoku**
Level III

**Prevence
postkontrastní
nefropatie**
Level III

**Jaterní
encephalopatie
(snížení ICP)**
Level III

**Bakteriální
meningitida**
Level III

**ARDS
zlepšení oxygenace**
Level IV

Míšní kontuze
Level IV

**Léčba horečky při neurologickém
onemocnění**
Level IIB

Metody chlazení

Povrchové

- celotělové

vodní matrace, gelové systémy atd

- selektivní chlazení hlavy

Ledové roztoky

- intravenózně

Endovaskulární metody



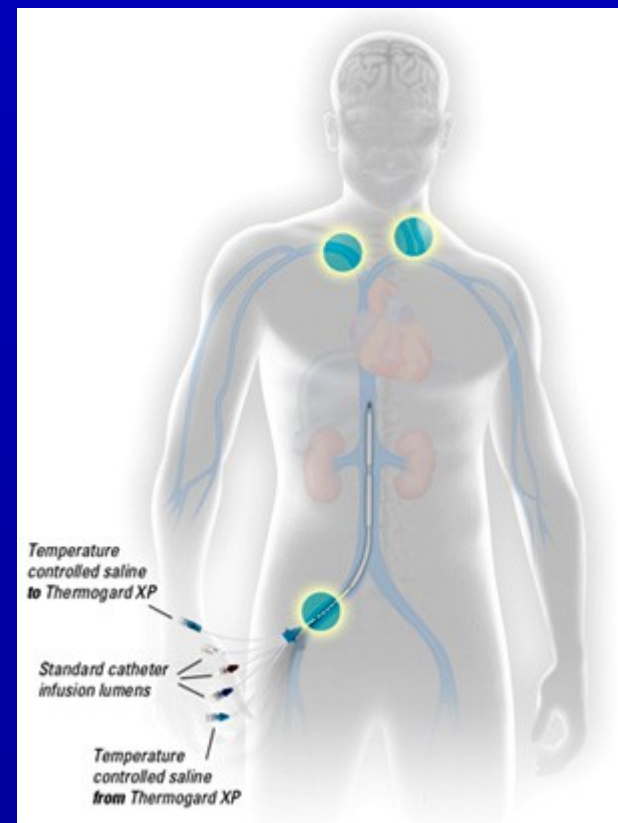
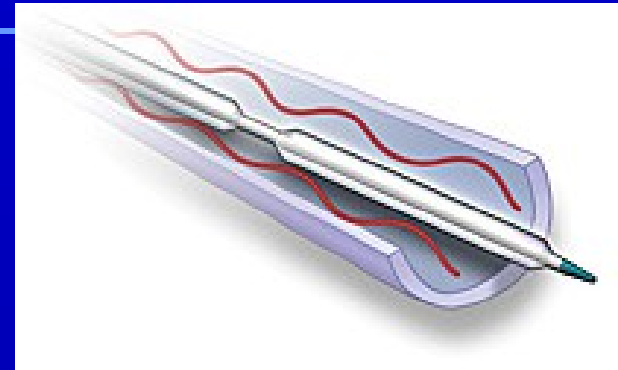
Povrchové chlazení - Blanketrol III Cincinnati Sub Zero



Arctic Sun



Endovaskulární chlazení



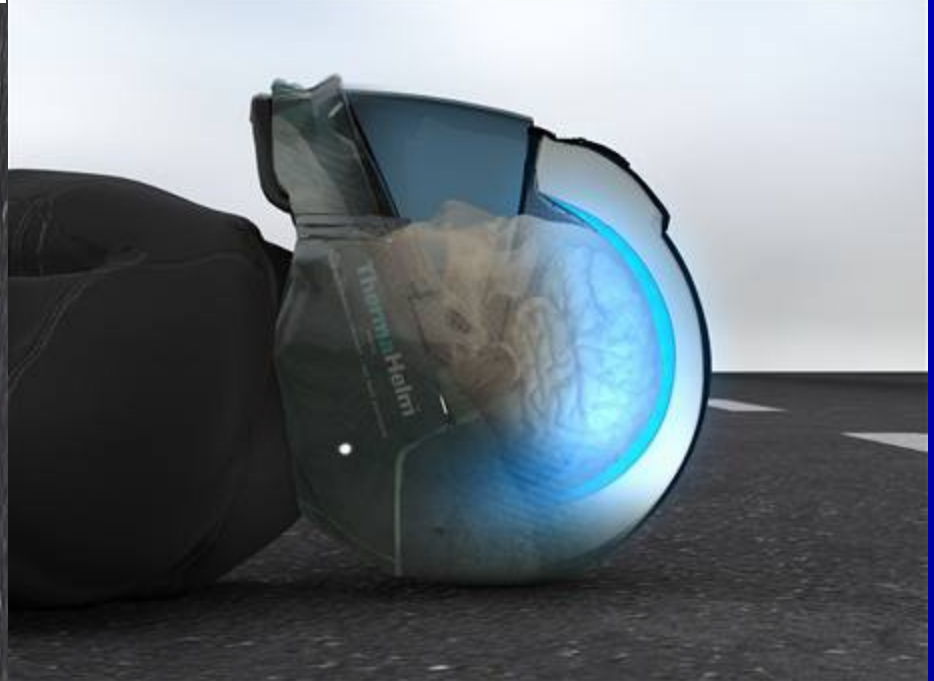
RhinoChill

selektivní chlazení
mozku

perfluorocarbon 4°C
intranazálně



The RhinoChill System



Hypotermie – praktický postup na KARIM

Dle současných poznatků by řízená hypotermie neměla být používána u pacientů s těžkým kardiogenním šokem, u těhotných a u nemocných s primární koagulopatií.

Trombolytická léčba není kontraindikací použití řízené hypotermie.

Způsob chlazení

infúze 30ml/kg krystaloidů s teplotou 4°C do periferní žíly během 30-60 minut.

následné udržování tělesné teploty v rozmezí 32 - 34°C povrchovým nebo intravenózním chlazením po dobu minimálně 24.hodin u pacientů po resuscitaci. V jiných indikacích je vhodné pokračovat v zavedené hypotermii po dobu 48-72.hodin, v případě zvýšeného ICP u pacientů s KCP i déle.

Nežádoucí účinky hypotermie

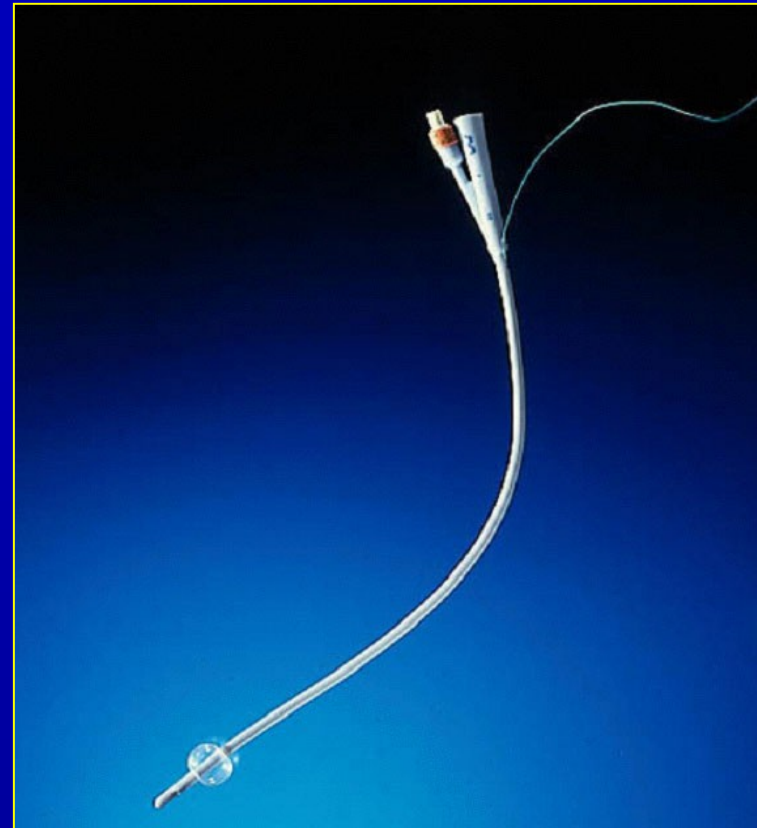
- elektrolytová dysbalance
- zvýšené riziko infekcí
- trombocytopenie
- koagulopatie
- arytmie, bradykardie
- pankreatitida
- vzestup ICP při zahřívání
- třesavka

Léčba třesu

1. zahřívání kožního povrchu (končetin v případě povrchového chlazení)
2. propofol 5-50 mcg/kg/min
dexmedetomidin 1 mcg/kg/10min dále infúze
0,3-1,5 mcg/kg/hod
fentanyl 25-75 mcg
magnézium
3. nedepolarizující svalová relaxancia

Měření teploty

- termistor plicnicového katétru-**standard**
- tympanická membrána
- nasopharyngeálně
- v jícnu
- **močový měchýř**
- rektálně
- kožní teplota

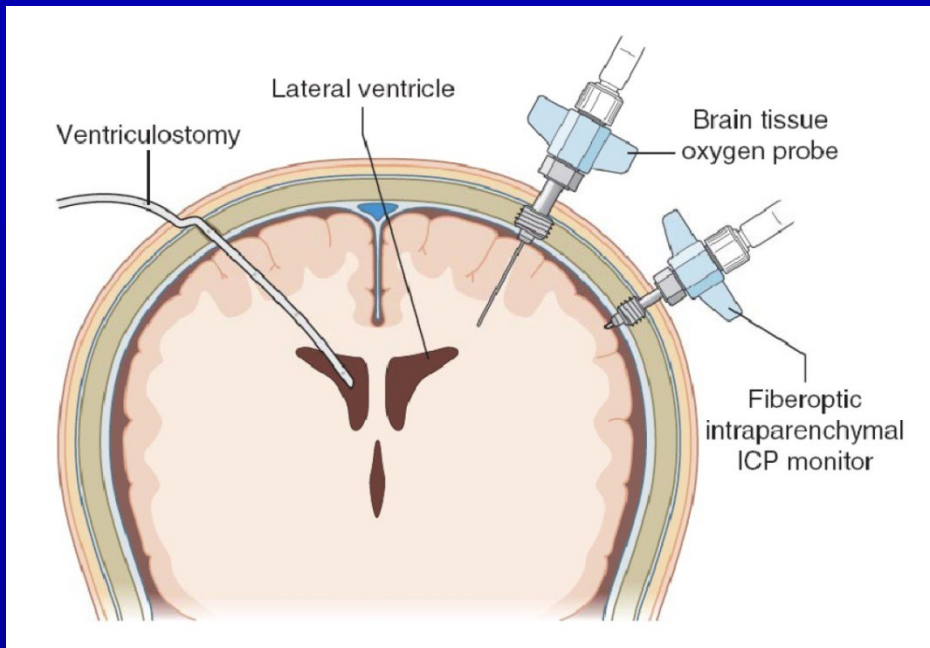


Měření teploty

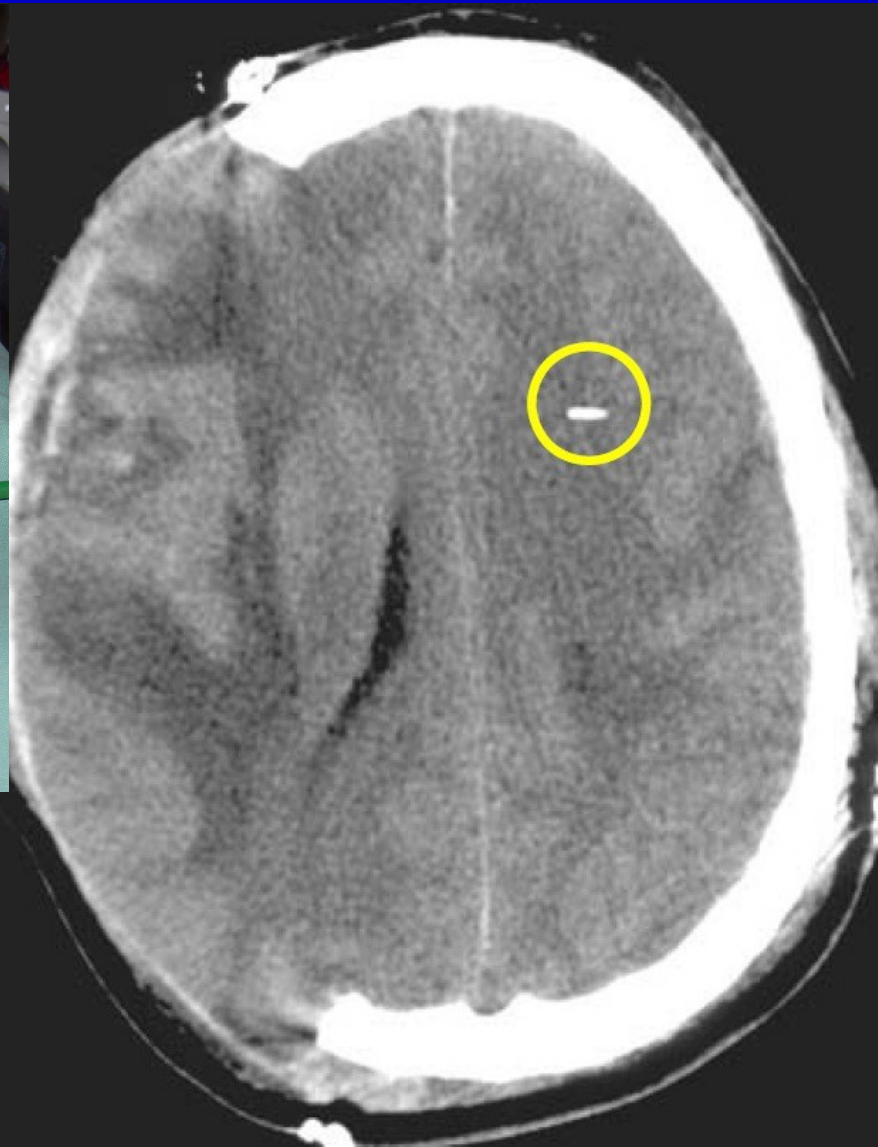
Mozek-lokalizace shodná s monitorací ICP

- epidurálně
- intraventrikulárně
- intraparenchymálně

teplotní rozdíly uvnitř mozku 0,4-1°C



KARIM – monitovace $P_{bt}O_2$ + teplota mozku

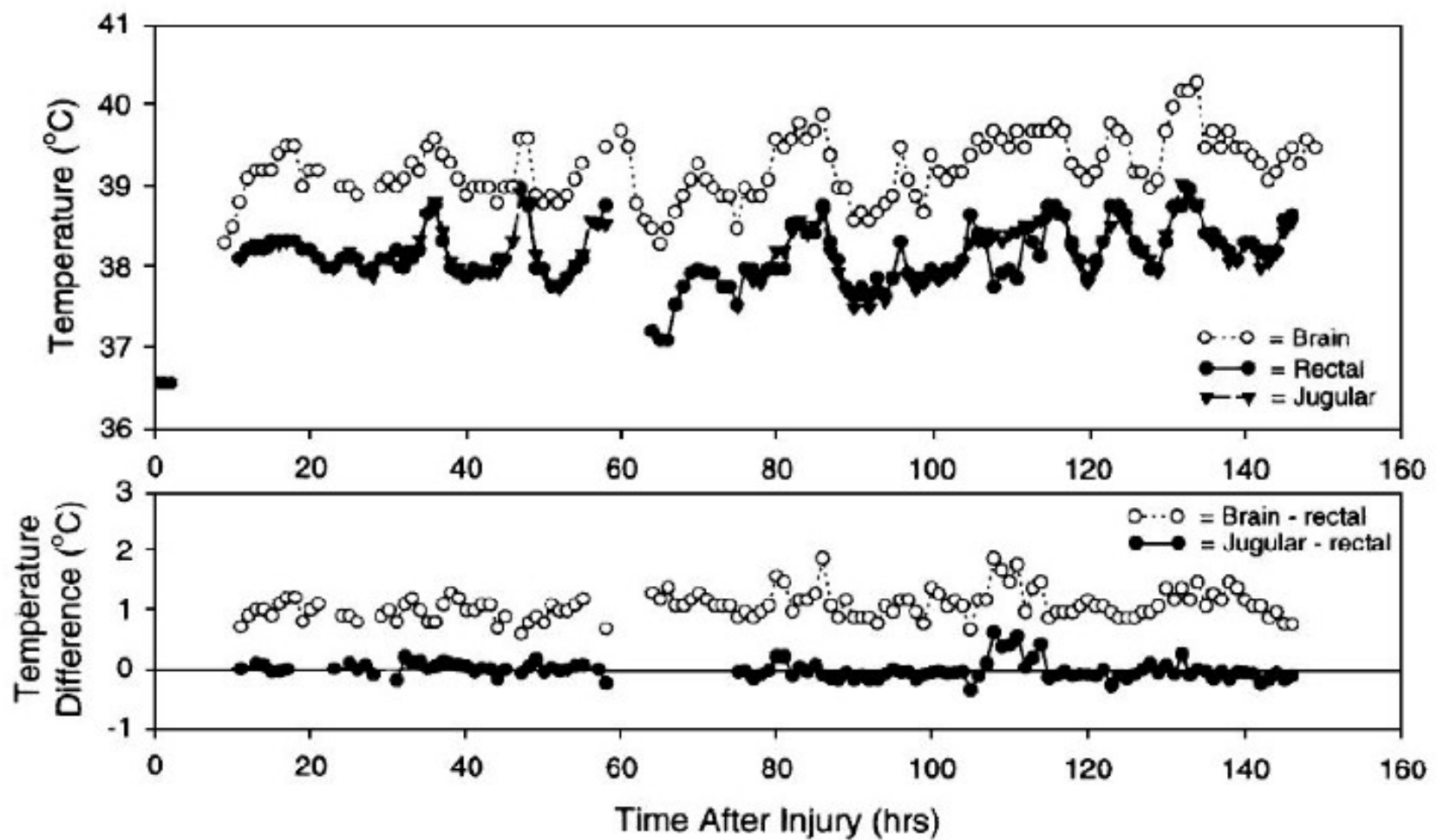


Teplotní gradient

- u zdravých jedinců

teplotní gradient až 2°C mezi TT tělesného jádra a mozku

- u pacienta s traumatem mozku až 4°C



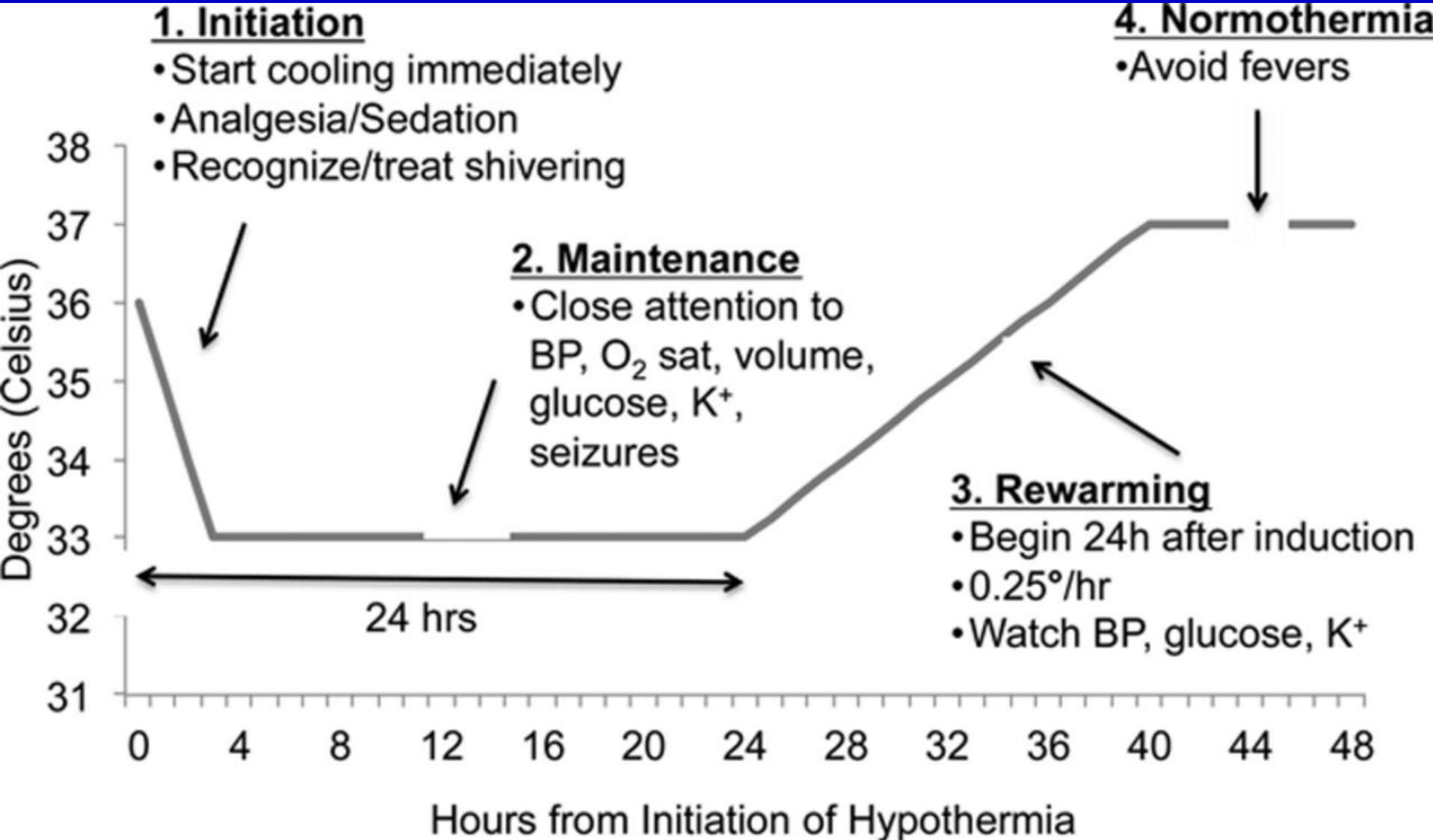
Romano et al., Brain temperature exceeds systemic temperature in head-injured patients.
 Crit care Med 1998;562-567

Zahřívání do normotermie !

optimálně rychlostí 0,25 °C/hodinu !



Phases of hypothermia.



**Akutní diseminovaná
encephalomyelitida**
Level IV

**Grand mal
křeče**
Level IV

**Srdeční zástava
z nekardiálních
příčin**
Level IV

**Účinnost
klinicky ověřena**

**Peroperačně
(kardiochirurgie, cévn
í a neurochirurgie)**
Level III

**Perinatální
asfyxie**
Level I

**Post anoxická
encephalopatie
KT/KF**
Level I

**Post anoxická
encephalopatie
Asystolie/PE**
Level III

**KCP- zlepšený
outcome**
Level IIA

**Minimalizace poškození
myokardu během
ischémie/reperfúze**
Level III

**Možné indikace k použití
řízené hypotermie**

KCP- snížení ICP
Level I

**Prevence poškození
myokardu v
kardiochirurgii**
Level IV

Ischemie míchy
Level IV

SAK
Level IV

**CMP- zlepšený
outcome**
Level III

**CMP-
snížení ICP**
Level III

**Léčba kardiogenního
šoku**
Level III

**Prevence
postkontrastní
nefropatie**
Level III

**Jaterní
encephalopatie
(snížení ICP)**
Level III

**Bakteriální
meningitida**
Level III

**ARDS
zlepšení oxygenace**
Level IV

Míšní kontuze
Level IV

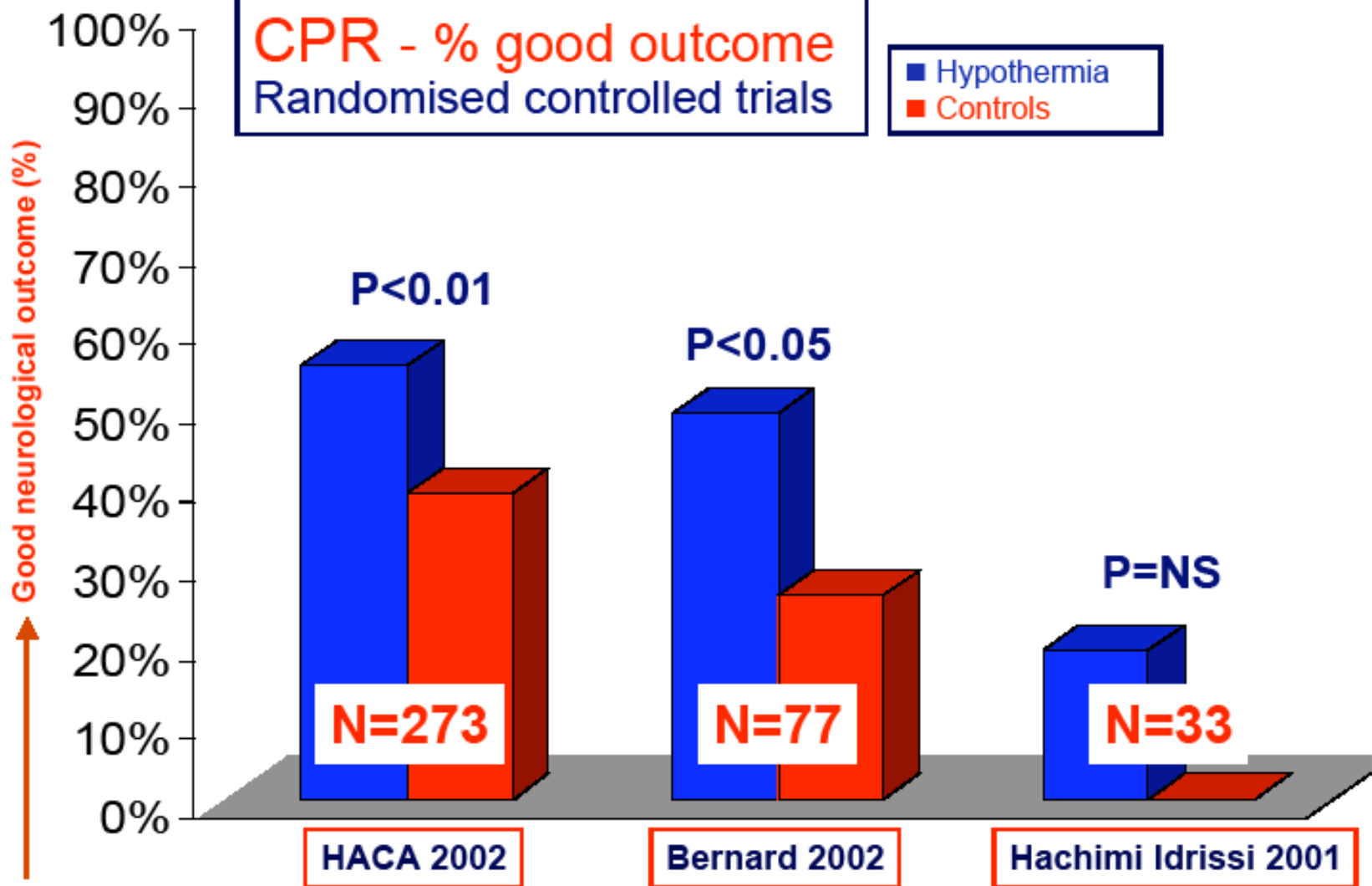
**Léčba horečky při neurologickém
onemocnění**
Level IIB

Anoxické poškození mozku po náhlé zástavě oběhu



CPR - % good outcome
Randomised controlled trials

■ Hypothermia
■ Controls



Good outcome:

+16%
Relative: +39%

+23%
Relative: +78%

+19%
Relative: NA

Léčebná hypotermie

Součást doporučených postupů (EBM grade B) u nemocných úspěšně resuscitovaných po NZO

„ ... pacienti v bezvědomí s obnoveným oběhem po NZO by měli být chlazení na 32-34°C po dobu 12-24 hodin...

...když výchozí „ rytmus “ byla komorová fibrilace...”

„ ... chlazení může být přínosné i po jiných rytmech vedoucích K NZO v nemocnici...”

International Liason Committee for Resuscitation.
Postresuscitation support, Circulation 2005

ERC Statement on targeted temperature Management – december 2013

Therapeutic hypothermia following cardiac arrest:

In the first of these studies, the induction of hypothermia using 2 L of ice-cold normal saline in patients with return of spontaneous circulation (ROSC) after OHCA did not improve survival to hospital discharge compared with those in whom cooling was delayed until arrival at hospital.

Kim F, Nichol G, Maynard et al. Effect of Prehospital induction of Mild Hypothermia on Survival and Neurological Status Among Adults With Cardiac Arrest. Jama 2013

Nielse N, Wetterslev J, Cronberg et al. N Engl J Med 2013

There was no difference in all cause mortality, the primary end point, between the two groups.
Targeted Temperature Management at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest

Two questions about the treatment of patients with ROSC after out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) arise from these studies:

1. Should ice-cold intravenous fluid continue to be used for inducing hypothermia prehospital?
2. Should the target temperature be **32-34°C or 36°C** for the management of comatose cardiac arrest survivors with ROSC?

Gál R., Slezák M., Zimová I., Čundrle I., Ondrášková H., Seidlová D.

Condensed Abstract

Therapeutic hypothermia with target temperature of 34-35° in patients after out-of-hospital cardiac

arrest

Forty three patients after out of hospital cardiac arrest admitted at University Hospital Brno were included in the cohort study. Good outcomes at hospital discharge were achieved in 21 out of 43(49%) patients. **The study confirmed feasibility, safety and possible efficacy of the mild hypothermia 34-35°C in patients after cardiac arrest.**

Bratisl Lek Listy 2009; 110(4):222-225.

Hypothermia at 35°C Reduces the Time-Dependent Microglial Production of Pro-inflammatory and Anti-inflammatory Factors that Mediate Neuronal Cell Death

Tomohiro Matsui • Yusuke Yoshida •

Masashi Yanagihara • Hiromi Suenaga

Hypothermic culture at 35°C decreased the production of early-phase **TNF- α** and late-phase **IL-10** and **NO** from ATP- and TLR-activated microglia as observed at 33°C

Neurocrit Care (2014) 20:301–310

**Akutní diseminovaná
encephalomyelitida**
Level IV

**Grand mal
křeče**
Level IV

**Srdeční zástava
z nekardiálních
příčin**
Level IV

**Účinnost
klinicky ověřena**

**Peroperačně
(kardiochirurgie, cévn
í a neurochirurgie)**
Level III

**Perinatální
asfyxie**
Level I

**Post anoxická
encephalopatie
KT/KF**
Level I

**Post anoxická
encephalopatie
Asystolie/PE**
Level III

**KCP- zlepšený
outcome**
Level IIA

**Minimalizace poškození
myokardu během
ischémie/reperfúze**
Level III

**Možné indikace k použití
řízené hypotermie**

KCP- snížení ICP
Level I

**Prevence poškození
myokardu v
kardiochirurgii**
Level IV

Ischemie míchy
Level IV

SAK
Level IV

**CMP- zlepšený
outcome**
Level III

**CMP-
snížení ICP**
Level III

**Léčba kardiogenního
šoku**
Level III

**Prevence
postkontrastní
nefropatie**
Level III

**Jaterní
encephalopatie
(snížení ICP)**
Level III

**Bakteriální
meningitida**
Level III

**ARDS
zlepšení oxygenace**
Level IV

Míšní kontuze
Level IV

**Léčba horečky při neurologickém
onemocnění**
Level IIB

EUROTHERM



This web site is under construction

This ground breaking trial aims at evaluating if therapeutic hypothermia (32-35°C) reduces death and disability after intracranial hypertension due to traumatic brain injury.

ALL EUROPEAN ICUS ARE WELCOME TO JOIN THE PROJECT

Visit the ESICM stand at the 2008 ESICM congress in Lisbon for more information (21-24 September 2008)

Participate in the Eurotherm project launch meeting on Tuesday 23rd September, 12-1 pm in room BM3 during the ESICM congress in Lisbon

**Akutní diseminovaná
encephalomyelitida**
Level IV

**Grand mal
křeče**
Level IV

**Srdeční zástava
z nekardiálních
příčin**
Level IV

**Septická
encephalopatie**
Level IV

**Hypovolemický
šok**
Level IV

**Peroperačně
(kardiochirurgie, cévn
í a neurochirurgie)**
Level III

**Perinatální
asfyxie**
Level I

**Post anoxická
encephalopatie
KT/KF**
Level I

**Post anoxická
encephalopatie
Asystolie/PE**
Level III

**KCP- zlepšený
outcome**
Level IIA

**Minimalizace poškození
myokardu během
ischémie/reperfúze**
Level III

Možné indikace k použití řízené hypotermie

KCP- snížení ICP
Level I

**Prevence poškození
myokardu v
kardiochirurgii**
Level IV

Ischemie míchy
Level IV

SAK
Level IV

**CMP- zlepšený
outcome**
Level III

**CMP-
snížení ICP**
Level III

**Léčba kardiogenního
šoku**
Level III

**Prevence
postkontrastní
nefropatie**
Level III

**Jaterní
encephalopatie
(snížení ICP)**
Level III

**Bakteriální
meningitida**
Level III

**ARDS
zlepšení oxygenace**
Level IV

Míšní kontuze
Level IV

**Léčba horečky při neurologickém
onemocnění**
Level IIB

Consortium EuroHYP-1



Aim

To determine whether systemic cooling to a target temperature of **34 to 35°C**, started within 6 hours of symptom onset and maintained for 24 hours, improves functional outcome at 3 months in patients with acute ischaemic stroke.

This is an open, randomised, phase III, multicentre, international clinical trial with masked outcome assessment testing the benefits and harms of therapeutic cooling in 1500 awake adult patients with acute ischaemic stroke.

Inclusion criteria

A clinical diagnosis of acute ischaemic stroke;

A possibility to initiate cooling within 6 hours of symptom onset and within 90 minutes of start of thrombolysis, or within 90 minutes of hospital admission in patients who are not treated with thrombolysis;

A score on the national Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) of 6 up to and including 18 at the time of study inclusion;

Age \geq 18 years;

Written informed consent.

Možné hypotetické odpovědi

Two questions about the treatment of patients with ROSC after out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) arise from these studies:

1. Should ice-cold intravenous fluid continue to be used for inducing hypothermia prehospital?

NE

2. Should the target temperature be 32-34°C or 36°C for the management of comatose cardiac arrest survivors with ROSC?

34-35°C

**Should the target temperature be 32-34°C or 36°C
for the management of comatose cardiac arrest
survivors with ROSC?**

Normální TT 37°C

**Také dosažení a udržení TT 36°C vyžaduje aktivní
chlazení!**

Nadále platí doporučení ERC, ČSARIM, ČSIM

**Muzikarové konsenzuální stanovisko k
použití terapeutické hypotermie**

- po dosažení cílové hodnoty je teplota udržována v daném rozmezí po dobu 24 hod

Postup při plánovaném ukončení hypotermie

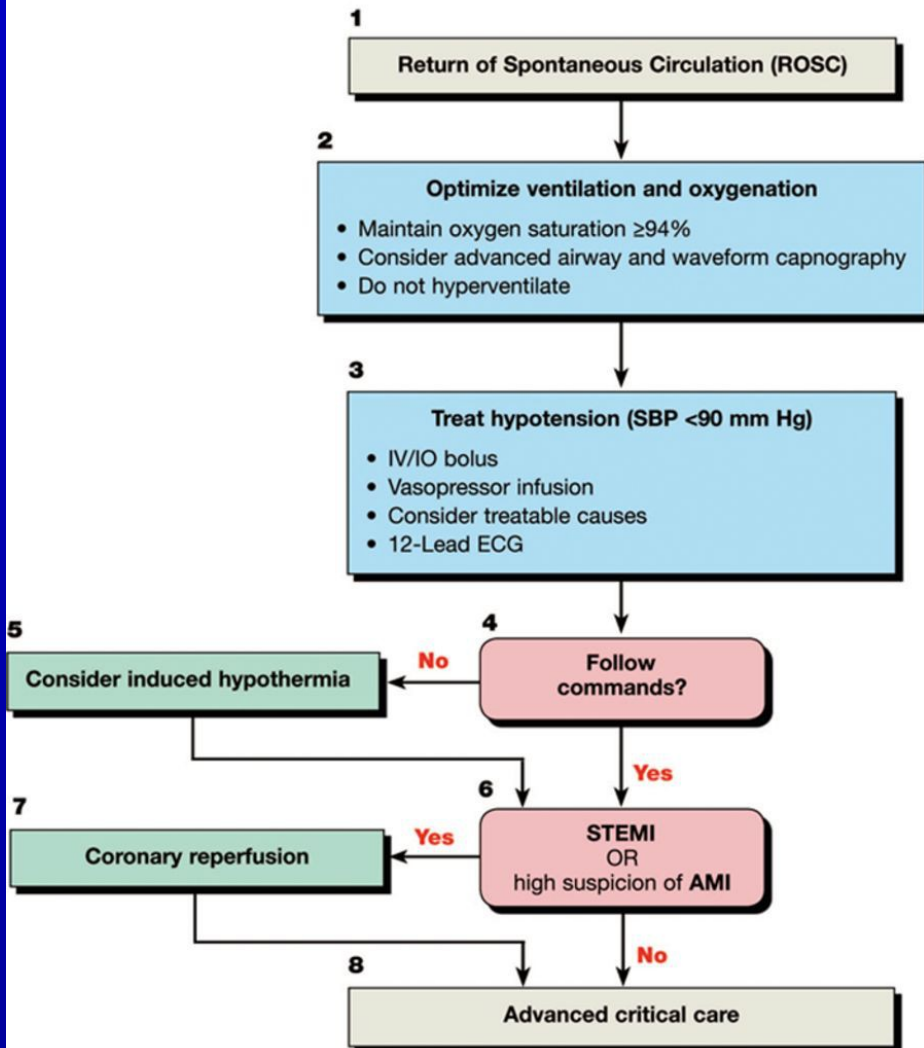
- cílové udržovací rozmezí tělesné teploty je 36-36,5 °C po dobu 72 hod od přijetí (aktivní přístup)

Současnost



American Heart Association post-cardiac arrest care algorithm.

Adult Immediate Post-Cardiac Arrest Care



Doses/Details

Ventilation/Oxygenation
 Avoid excessive ventilation.
 Start at 10-12 breaths/min and titrate to target PETCO₂ of 35-40 mm Hg.
 When feasible, titrate FIO₂ to minimum necessary to achieve SpO₂ ≥94%.

IV Bolus
 1-2 L normal saline or lactated Ringer's.
 If inducing hypothermia, may use 4°C fluid.

Epinephrine IV Infusion:
 0.1-0.5 mcg/kg per minute (in 70-kg adult: 7-35 mcg per minute)

Dopamine IV Infusion:
 5-10 mcg/kg per minute

Norepinephrine IV Infusion:
 0.1-0.5 mcg/kg per minute (in 70-kg adult: 7-35 mcg per minute)

Reversible Causes

- Hypovolemia
- Hypoxia
- Hydrogen ion (acidosis)
- Hypo-/hyperkalemia
- Hypothermia
- Tension pneumothorax
- Tamponade, cardiac
- Toxins
- Thrombosis, pulmonary
- Thrombosis, coronary



Therapeutic Hypothermia after Cardiac Arrest Guidelines of Care

Inclusion Criteria:

- Within 6 hrs following cardiac arrest (up to 12 hours at attending physician's discretion)
- Successful restoration of a perfusing rhythm and the ability to maintain a blood pressure with/without inotropes or vasopressors
- Comatose state – *Lack of meaningful response to verbal commands*

Yes →

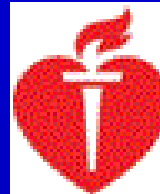
Exclusion Criteria:

- Major head trauma
- Major surgery within prior 14 days
- Systemic infection/sepsis
- Patients with clinically significant bleeding / risk of bleeding

Yes →

Stop

No ↓



American Heart Association®

Initiation of Cooling

- Initiate cooling as rapidly as possible
- Either method of cooling – ice packs/cooling blankets or Arctic Sun System – can be used to initiate cooling and should be started as soon as possible.
- Remove ice packs once the [Arctic Sun] system initiated to prevent overcooling of the patient
- Defibrillator pads may be placed under the Arctic Sun gel pads. It is safe to defibrillate the patient with the Arctic Sun pads on the patient.
- Ensure two methods (bladder, esophageal, core, rectal, groin, axillary) of measuring patient temperature

Shivering / Sedation / Analgesia

- **Non-Pharmacologic Prevention of Shivering**
Wrap hands/feet, cover head w/ blankets
- **Magnesium** 4 grams IVB over 4hrs
- **Sedation/Analgesia:**
Goal sedation level of RASS -4 to -5
- **Sedative Agents:** Patients should receive low dose, continuous infusion of a sedative agent
1) Propofol – 1st line agent; or 2) midazolam (if propofol contraindicated)
- **Analgesic agents**
1) Fentanyl or 2) Hydromorphone

Shivering →

Shivering tends to occur most often with induction of hypothermia
If present, follow Algorithm in Full TH Guidelines

- Place the Bair Hugger on the patient
- Give extra boluses of analgesia
- Increase basal sedative rate
- Bolus NMBA – Cisatracurium
- NMBA infusion

*Never stop sedation and analgesic regimens while paralyzed

Monitoring/Supportive Therapy

- **Heart Rate** - Bradycardia is associated with hypothermia and should be treated if associated with hemodynamic instability. There is no need to treat normotensive bradycardia.
- **Mean Arterial Pressure (MAP):** MAP goal of >90 mmHg is preferred to theoretically improve cerebral perfusion, lower MAP goals (65-100mmHg) have shown benefit
- **Central Venous Pressure:** Goal 10-12 mmHg
- **Oxygenation:** Goal oxygen saturation of 94-96%
- **Ventilation:** Maintain normocarbida and avoid hyperventilation or hypoventilation
- **Electrolyte Repletion:** Basic chemistries should be monitored at least q 4 hours and replaced as necessary
- **Glucose Control:** Initiate BHIP for glucose is >200 mg/dl and monitor q hour while cooling q 30 min if glucose <80 mg/dl at any time. (Do not exceed 50 units of insulin / hour)
- **Miscellaneous:** EEG ASAP after initiation on TH via EEG Lab or on-call Fellow or if any suspicion of seizure. Blood cultures 12 hrs post initiation. Skin care check q 2 hr for burns caused by cold blankets.

Rewarming

- Begin re-warming 24 hrs after initiation of cooling at a rate of 0.25°C (0.5° F) every hour until the patient returns to normothermia (37°C/98.6° F).
- Keep Arctic Sun pads on for 48hr and set temperature at 37°C/98.6° F to maintain normothermia.
- Maintain paralytic (if started) and sedation until temperature of 36C/96.8F degrees is reached.
- Hypotension, hyperkalemia, hypoglycemia, and hyperthermia may occur during and after the re-warming.
- Stop IV insulin when glucose <200 mg/dl, unless T1DM.
- Testing to assess for neurologic prognosis should be delayed to at least 72 hours after the return to normothermia as patients who have TH have delayed neurologic recovery

