

За орална презентација  
Терапевтска хипотермија и исхемичен мозочен удар

**Арсовска А**, Поповски А<sup>1</sup>, Саздова Бурнеска С, Колевски Г, Чепреганова Чанговска Т, Симеоновска Јовева Е<sup>2</sup>, Миќуновиќ М<sup>3</sup>

Универзитетска клиника за неврологија, Скопје

<sup>1</sup>ПЗО Д-р А.Поповски, Скопје

<sup>2</sup>Факултет за медицински науки, Универзитет Гоце Делчев, Штип

<sup>3</sup> Специјална болница за ортопедија и травматологија Св. Еразмо, Охрид

Моментално, во третманот на исхемичниот мозочен удар (ИМУ) постојат две главни стратегии-тромболиза и невропротективна терапија. Единствена одобрена и ефикасна терапија за ИМУ е тромболитата со recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) која има одредени ограничувања: краток временски прозорец (3-4.5 h), хеморагични компликации и компликации асоцирани со реперфузијата. Поради тоа, < 10% од сите пациенти со ИМУ можат да се третираат со rt-PA. **Невропротекцијата** после акутниот ИМУ удар ги забавува, намалува, т.е. ги прекинува штетните биохемиски и молекуларни процеси. Во најголема мера, невропротективните стратегии се фокусираат на **редукција на оштетувањето во пенумбрата**, а со тоа и на подобрување на исходот после мозочниот удар.

Врз база на експерименталните податоци и клиничките студии, **терапевтската хипотермија (ТХ)** е отценета како една од најактивните начини на **невропротекција**.

Терапевтската хипотермија е медицински третман кој ја намалува телесната температура на пациентот со цел да помогне во намалувањето на ризикот од исхемична повреда на ткивото која се јавува после одреден период на инсуфициентен крвоток (на пр. акутен ИМУ). Клиничките и експерименталните студии кај акутен МУ индицираат дека постои асоцираност помеѓу **телесната температура, тежината на МУ** на почетокот, **волуменот на инфарктот** и **клиничкиот исход**. **Покачената телесна температура** е асоцирана со **штетно дејство** врз повреденото мозочно ткиво и **со полош клинички исход**.

Треската, дури и ако е умерена, за време на првите неколку денови од мозочниот удар е асоцирана со полош клинички исход. Ова е загрижувачки факт бидејќи околу 25% од пациентите со мозочен удар имаат телесна температура од 37.5°C или повеќе во текот на првите 6 часа од почетокот на симптомите на мозочниот удар. Спротивно на ова, клиничките обсервации покажаа дека пациентите чија телесна температура била ниска при приемот во болница, имале подобар невролошки исход отколку пациентите со нормална или покачена телесна температура. Истотака, докажано е дека контролирањето на телесната температура под 36.5°C корелира со добриот клинички исход

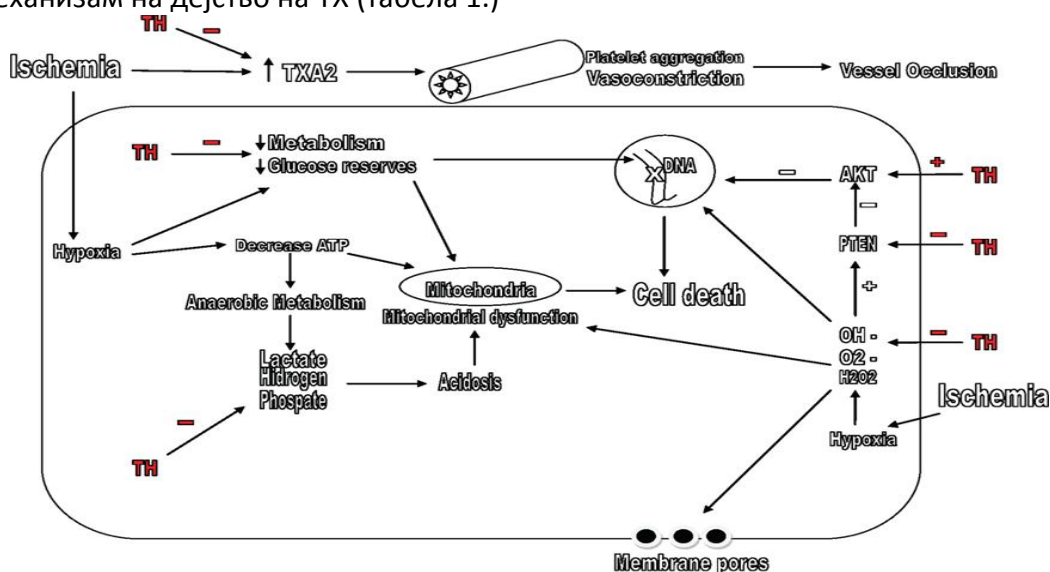
Тоа значи дека може да се заклучи дека зголемувањето на телесната температура го зголемува невроналното оштетување, додека пак намалувањето на мозочната температура го намалува мозочното оштетување.

Иако се смета дека покачената телесна температура е нормален одбрамбен одговор кон инфекција, инфламација и неколку други состојби, избегнувањето на хипертермијата и контролирањето на телесната температура е неопходно за да се превенира лошиот исход после мозочната исхемија.

## Терапевтска хипотермија- експериментални студии

Податоците од мета-анализата на експерименталните студии за фокална мозочна исхемија, со податоци од вкупно 3,353 животни покажа дека ТХ ја **намалува големината на инфарктот** за 44% и го **подобрува исходот**.

Механизам на дејство на ТХ (табела 1.)



Табела 1. Механизам на дејство на хипотермијата

- ТХ го забавува трошењето на енергија со намалување на метаболизмот и ензимите
- воспоставува баланс на невротрансмитерите
- намалува интрацелуларен инфлукс на калциум
- намалува интрацелуларна ацидоза
- супримира инфилтрацијата на инфламаторни клетки
- превенира дисрупција на крвно-мозочната бариера
- супримира специфични клеточни патишта кои доведуваат до смртен исход и ги поттикнува клеточните механизми на преживување

Во зависност од длабочината на ладење, ТХ е класифицирана на следниот начин:

- минимална (35°C)
- блага (32–34°C)
- умерена (28–32°C)
- длабока (20–28°C)
- многу длабока (5–20°C) и
- ултра длабока (<5°C).

Експерименталните студии покажаа дека **благата** и **умерена ХТ** имаат протективно дејство и предизвикуваат помалку несакани ефекти отколку длабоката хипотермија.

Начин на ладење

#### Неинвазивен-површински

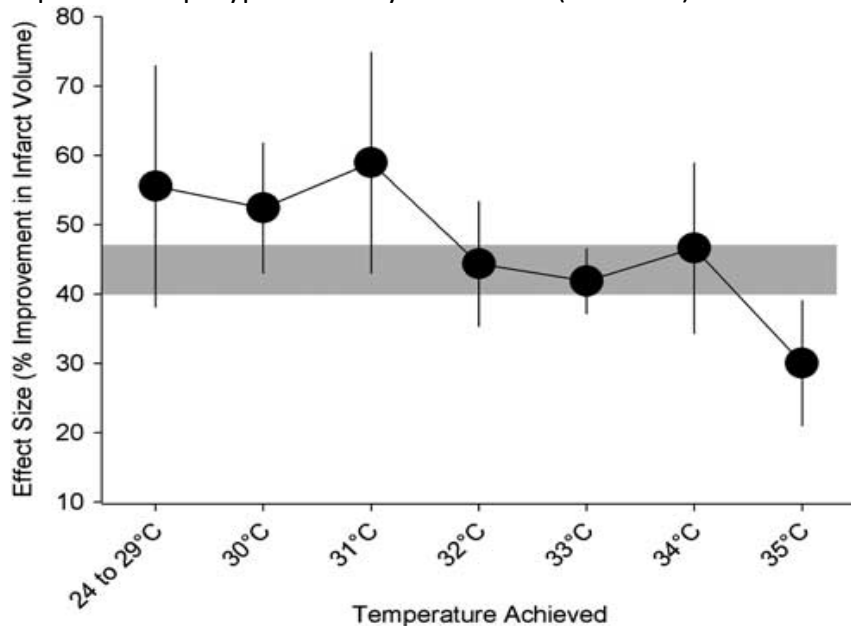
- Ставање на кеси со мраз на главата, вратот, аксилите, ингвиналниот предел
- Прекривка за тело исполнета со ладна вода, појаси за торзо, чорапи за нозете
- Ладната вода циркулира низ прекривката, појасот или чорапите. Се покрива 70% од површината на телото.

#### Инвазивен-ендоваскуларно ладење

- Се поставува катетер во v. femoralis и се аплицира ладен NaCl на 4°C, 20 -30 mL/kg TT за 30 минути.

Се лади целото тело на пациентот преку снижување на температурата на крвта.

Таргет температурата изнесува 35-32 °C (табела 2).



Табела 2. Ефектот на таргет температурата врз ефикасноста на ТХ во намалување на волуменот на инфарктот кај експериментални модели на мозочен удар (van der Worp et al. 2007)

Во досегашните студии за терапевтска хипотермија брзината на ладење изнесува 0,3-1,5 °C. Резултатите покажуваат дека веројатно побрзото ладење е поефикасно.

Во однос на времетраењето на терапевтската хипотермија, нема соодветна информација за оптималното времетраење на ТХ кај пациенти со акутен ИМУ, веројатно тоа зависи од тежината на исхемијата и појавата на реперфузија. Теоретски, подолгото времетраење можеби е поефикасно, но потешко се толерира кај будни пациенти и може да биде асоцирано со

повисок ризик за компликации. Во тек е студија која ја испитува ХТ кај пациенти со акутен ИМУ, со времетраење од 12, т.е. 24 часа.

Истотака, загревањето после ТХ треба бавно да се одвива.

### Клинички студии со ХТ кај пациенти со мозочен удар (табела 3) Таб

First author, year [ref.]	Number of patients	Sedated or awake (+ antishivering drugs)	Method of cooling	Time to treatment (h) <sup>1</sup>	tPA <sup>2</sup>	Target temperature (°C) + place of measurement	Duration of cooling	Rewarming rate	Outcome
Schwab et al., 1998 [69]	25	Sedated with fentanyl and propofol	Cooling blanket, cold infusion, cold washing	4–24 Mean 14	–	33 Bladder	48–72 h	Passive rewarming in 24 h	SSS <sup>4</sup> and BI <sup>5</sup> (4 weeks and 3 months)
Kammersgaard et al. 2001, [70]	17	Awake (pethidine)	Cooling blanket, cold air	<12 Mean 3	–	35.5 Tympanic and rectal	6 h	In 4 h to 36.5°C	SSS <sup>4</sup> (6 months)
Schwab et al., 2001 [71]	50	Sedated with midazolam or propofol and morphine or fentanyl	Cooling blanket, alcohol, ice bags	4–75 Mean 22	–	33 Bladder	24–72 h	Passive rewarming in 11–24 h	NIHSS <sup>6</sup> (4 weeks) mRS <sup>7</sup> (3 months) BI <sup>5</sup> (3 months)
Georgiadis et al., 2001 [72]	6	Sedated with midazolam and fentanyl	Endovascular cooling	12–58 Mean 28	–	33 Bladder	48–72 h	1°C/8 h Max 0.2°C/h	NA <sup>3</sup>
Krieger et al., 2001 [56]	10	Sedated with propofol	Cooling blanket, ice water	Mean 6	+	32 Bladder	12–72 h	0.21°C/h	mRS <sup>7</sup> (3 months)
De Georgia et al., 2004 [73]	18	Awake (meperidine and buspirone)	Endovascular cooling, warming blanket	<12 Mean 9	–	33 Esophageal	24 h	0.2°C/h	NIHSS <sup>6</sup> and mRS <sup>7</sup> (30+7 days)
Guluma et al., 2006 [22]	10	Awake (meperidine and buspirone)	Endovascular cooling, warming blanket	<6	+	33 Blood	24 h	0.3°C/h 12 h	NA <sup>3</sup>
Kollmar et al., 2009 [74]	10	Awake (pethidine and buspirone)	Ice-cold saline, warming blanket	<3 Mean 2	+	35.5 Tympanic	NA <sup>3</sup>	NA <sup>3</sup>	NIHSS <sup>6</sup> (1 day and at discharge (± 4.5 days))
Hemmen et al., 2010 [75]	58	Awake (meperidine and buspirone)	Endovascular cooling, warming blanket	0–3 3–6	+	33 Blood	24 h	0.3°C/h 12 h	NIHSS <sup>6</sup> (1, 30 and 90 days) mRS <sup>7</sup> (90 days)

<sup>1</sup>Time from the insult to initiation of treatment; <sup>2</sup>tPA: tissue plasminogen activator (+: administered; -: not administered); <sup>3</sup>NA: not available; <sup>4</sup>SSS: Scandinavian Stroke Scale; <sup>5</sup>BI: Barthel Index; <sup>6</sup>NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; <sup>7</sup>mRS: modified Rankin scale.

Табела 3. Клинички студии со хипотермија

“Copenhagen Stroke Study” покажа дека може да се постигне умерена хипотермија (35.5°C) со помош на површинско ладење кај свесни пациенти со акутен мозочен удар.

COOL AID студијата покажа дека ендоваскуларното ладење (33°C) е изводлива кај свесни пациенти со умерен до тежок исхемичен мозочен удар. ICTuS-L студијата покажа дека ендоваскуларното ладење (33°C) може да се комбинира со стандардната тромболитична терапија.

Студија која е во тек е The Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke 2/3 Trial "ICTuS2/3" која ќе покаже дали комбинацијата на тромболиза со ХТ е супериорна во однос на тромболитата во третманот на акутниот исхемичен мозочен удар.

Иднината на хипотермијата е селективно ладење на мозокот (Selective brain cooling) со помош на капа или систем за ладење т.н. RhinoChill. **ХТ после ИМУ е ветувачка терапија која захтева понатамошно истражување .**

### Литература

1. W. Hacke, M. Kaste, E. Bluhmki et al., "Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke," *New England Journal of Medicine*, vol. 359, no. 13, pp. 1317–1329, 2008
2. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, "Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008," *Cerebrovascular Diseases*, vol. 25, no. 5, pp. 457–507, 2008
3. M. D. Ginsberg, "Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future," *Neuropharmacology*, vol. 55, no. 3, pp. 363–389, 2008.
4. K. Guluma, T. M. Hemmen, S. E. Olsen, K. S. Rapp, and P. D. Lyden, "A trial of therapeutic hypothermia via endovascular approach in awake patients with acute ischemic stroke: methodology," *Academic Emergency Medicine*, vol. 13, no. 8, pp. 820–827, 2006
5. D.W. Krieger and M. A. Yenari, "Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: what do laboratory studies teach us?" *Stroke*, vol. 35, no. 6, pp. 1482–1489, 2004
6. M. Saini, M. Saqqur, A. Kamruzzaman, K. R. Lees, and A. Shuaib, "Effect of hyperthermia on prognosis after acute ischemic stroke," *Stroke*, vol. 40, no. 9, pp. 3051–3059, 2009
7. R. Kollmar and S. Schwab, "Hypothermia in focal ischemia: implications of experiments and experience," *Journal of Neurotrauma*, vol. 26, no. 3, pp. 377–386, 2009
8. L. Liu and M. A. Yenari, "Clinical application of therapeutic hypothermia in stroke," *Neurological Research*, vol. 31, no. 4, pp. 331–335, 2009
9. T. M. Hemmen and P. D. Lyden, "Induced hypothermia for acute stroke," *Stroke*, vol. 38, no. 2, pp. 794–799, 2007
10. X. N. Tang and M. A. Yenari, "Hypothermia as a cytoprotective strategy in ischemic tissue injury," *Ageing Research Reviews*, vol. 9, no. 1, pp. 61–68, 2010
11. L. P. Kammersgaard, B. H. Rasmussen, H. S. Jorgensen, J. Reith, U. Weber, and T. S. Olsen, "Feasibility and safety of inducing modest hypothermia in awake patients with acute stroke through surface cooling: a case-control study: the Copenhagen Stroke Study," *Stroke*, vol. 31, no. 9, pp. 2251–2256, 2000
12. M. A. De Georgia, D. W. Krieger, A. Abou-Chebl et al., "Cooling for acute ischemic brain damage (COOL AID): a feasibility trial of endovascular cooling," *Neurology*, vol. 63, no. 2, pp. 312–317, 2004

13. T. M. Hemmen, R. Raman, K. Z. Guluma et al., "Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS-L): final results," *Stroke*, vol. 41, no. 10, pp. 2265–2270, 2010