

Merkulova I. A., Avetisyan E. A., Terenicheva M. A., Pevsner D. V., Shakhnovich R. M.

National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Healthcare Russian Federation, Moscow

## THERAPEUTIC HYPOTHERMIA IN A CARDIAC ARREST: COMPLICATED QUESTIONS AND UNSOLVED PROBLEMS

The article aims to review the main trials, meta-analyses and guidelines regarding to various practical aspects and unsolved questions of an appliance of the therapeutic hypothermia in out-of-hospital and in-hospital cardiac arrest.

**Keywords** Therapeutic hypothermia; targeted temperature management; cardiac arrest; coma

**For citation** Merkulova I. A., Avetisyan E. A., Terenicheva M. A., Pevsner D. V., Shakhnovich R. M. Therapeutic Hypothermia in a Cardiac Arrest: Complicated Questions and Unsolved Problems. *Kardiologiia*. 2020;60(2):104–110. [Russian: Меркулова И. А., Аветисян Э. А., Тереничева М. А., Певзнер Д. В., Шахнович Р. М. Управляемая терапевтическая гипотермия при остановке сердца: сложные вопросы и нерешенные проблемы. *Кардиология*. 2020;60(2):104–110]

**Corresponding author** Merkulova Irina. E-mail: merkulova. irina579@list.ru

Управляемая терапевтическая гипотермия (ТГ) – метод лечения больных, находящихся в критическом состоянии, заключающийся в охлаждении пациента до целевой температуры с поддержанием этой температуры в течение некоторого времени, который проводится с целью изменения метаболических процессов в организме для уменьшения ишемического и/или токсического повреждения органов, особенно головного мозга [1].

Попытки использования ТГ осуществлялись при различных состояниях и заболеваниях [1]:

- состояние комы при восстановлении спонтанного кровообращения (ВСК) после остановки сердца (ОС);
- травматическое повреждение головного мозга с высоким внутричерепным давлением без признаков кровоизлияния;
- ишемический инсульт;
- неонатальная гипоксическая энцефалопатия;
- травматическое повреждение спинного мозга;
- острый менингит;
- острая печеночная недостаточность;
- инфаркт миокарда.

Однако в настоящее время убедительная доказательная база, свидетельствующая о пользе ТГ для выживаемости и прогноза, существует только для состояния комы после ОС.

Частота развития вне- и внутригоспитальной ОС в популяции составляет приблизительно 0,1%. Внезапная ОС (внезапная сердечная смерть) занимает почти 40% в структуре общей сердечно-сосудистой смертности. Для Российской Федерации это эквивалентно приблизительно 200–250 тыс. случаев в год [2], при этом доживают до госпитализации лишь 8%, а до выписки – 3% пациентов [3]. Данные рандомизированных клинических исследований (РКИ) свидетельствуют о повышении выживаемости при применении ТГ на 14%, что при расчетах дает дополнительно выживших после ОС около 2000 в год [1].

Кроме того, доказана роль ТГ с точки зрения минимизации неврологического дефицита и, таким образом, снижения инвалидизации и смертности в отдаленном периоде [4].

После ОС в организме происходит диффузная ишемия всех органов и тканей, за которой после ВСК следует реперфузионное повреждение. Это сопровождается внутриклеточным высвобождением кальция, запуском механизмов, приводящих к некрозу и апоптозу клеток, активацией перекисного окисления липидов с повреждением митохондрий и нарушением энергетического обмена. Метаболизм переходит на анаэробный путь, вызывая развитие ацидоза и накопление лактата [5]. Гипотермия снижает метаболизм мозга (приблизительно на 8% при снижении температуры на каждый 1°C), ослабляет ишемическую деполаризацию нейронов центральной нервной системы (ЦНС), что приводит к стабилизации мембран, нормализации распределения электролитов и жидкости и ведет к восстановлению гематоэнцефалического барьера, снижает продукцию свободных радикалов кислорода и перекисного окисления липидов, способствует восстановлению нормальной работы внутриклеточных сигнальных путей, а также снижению продукции повреждающих воспалительных агентов (цитокины, интерлейкины, продукты метаболизма арахидоновой кислоты и т. д.) [6].

Существует 2 способа проведения ТГ: поверхностный и внутренний. К поверхностным методам относятся обкладывание льдом, погружение в ледяную ванну и использование специальных приборов в виде охлаждающего шлема, интраназальной канюли, а также одеял либо накладок с циркулирующим по ним охлажденной водой или воздухом. К внутренним методам относятся внутривенное введение охлажденных до 4°C кристаллоидных растворов, использование устройств

**Table 1. Фазы гипотермии и ее осложнения**

| Фаза         | Характеристика                                | Типичные осложнения                                                                                                                                                                                        | Необходимые мероприятия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Инициация    | Максимально возможное быстрое охлаждение      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Мышечная дрожь (<math>\leq 35,5^{\circ}\text{C}</math>)</li> <li>Гиповолемия</li> <li>Гипергликемия</li> <li>Электролитные нарушения</li> <li>Гипокапния</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Лекарственные средства: фентанил, трамадол, дексаметазон</li> <li>Инфузии: физиологический раствор, раствор Рингера</li> <li>Инсулин при уровне глюкозы <math>&gt;10</math> ммоль/л</li> <li>Оценка уровней натрия/калия/магния с возможной коррекцией</li> <li>Снижение минутной вентиляции</li> </ul> |
| Стабилизация | Поддержание целевой температуры               | Инфекции                                                                                                                                                                                                   | Тщательное наблюдение                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Согревание   | Постепенное активное или пассивное согревание | <ul style="list-style-type: none"> <li>Гипогликемия</li> <li>Гиперкалиемия</li> <li>Реперфузионное повреждение</li> </ul>                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Отмена инфузии инсулина, строгий мониторинг гликемии</li> <li>Прекращение инфузии калия</li> </ul>                                                                                                                                                                                                      |

для охлаждающего перитонеального лаважа, экстракорпорального кровообращения и эндоваскулярных устройств с закрытой системой циркулирующего по катетерам холодного изотонического раствора натрия хлорида [1]. Из них современным требованиям, в том числе по оптимальной скорости охлаждения, стабильности контроля и поддержания целевой температуры и безопасности, отвечают только аппаратные методы. Кроме того, терапевтическую гипотермию позволяют осуществлять аппараты для экстракорпоральной мембранной оксигенации.

В зарубежной литературе приняты два термина, применяемых для целенаправленного охлаждения больных: *therapeutic hypothermia* (ТН) или собственно ТГ, при которой целевая температура находится в пределах  $32\text{--}34^{\circ}\text{C}$ , и *targeted temperature management* (ТТМ), или прицельный контроль температуры, при котором целевой уровень температуры составляет  $35\text{--}36^{\circ}\text{C}$ . Оба варианта охлаждения могут выполняться на одном и том же оборудовании, а принципиальное отличие этих двух методических подходов состоит в том, что при использовании именно ТГ при более низкой температуре у пациента развивается адаптивная реакция в виде мышечной дрожи, при возникновении которой пациент нуждается в миорелаксации, седации и анальгезии. ТТМ, в отличие от ТГ, может быть использован у пациентов с активным кровотечением в связи с отсутствием влияния на систему гемостаза (низкие температуры способствуют гипокоагуляции). По данным J.C. Rittenberger и соавт. [7], ТТМ следует применять у пациентов без осложнений, находящихся в умеренной коме (характеризуется наличием двигательного ответа пациента на раздражители, отсутствием злокачественных паттернов электроэнцефалограммы – ЭЭГ, в том числе эпилептиформной активности), с отсутствием признаков отека мозга по данным компьютерной томографии (КТ). Если же больной находится в состоянии глубокой комы с отсутствием двигательных реакций и стволовых рефлексов, указанными

изменениями на ЭЭГ и КТ, предпочтительно проведение ТГ [8]. В данной статье под термином ТГ мы будем подразумевать оба этих методических подхода.

Техника проведения ТГ состоит из трех этапов: фаза инициации, фаза стабилизации и фаза согревания. При этом каждая из фаз характеризуется своими особенностями в плане возможных осложнений и необходимых мероприятий по мониторингу и ведению пациентов (табл. 1) [1].

Хотя абсолютных противопоказаний к проведению ТГ не существует, но ввиду описанных осложнений имеется ряд относительных противопоказаний к охлаждению [9]: 12 ч с момента ВСК; 5 баллов по двигательной шкале комы Глазго (ШКГ); невозможность поддерживать систолическое артериальное давление (АД)  $>90$  мм рт.ст. на фоне применения вазопрессоров; другие причины комы (внутричерепное, субарахноидальное кровоизлияние, ишемический инсульт, эпилептический статус, седация и пр.); сепсис как причина остановки кровообращения;

- терминальная стадия основного заболевания;
- неконтролируемые кровотечения/известная коагулопатия с активным кровотечением;
- тяжелая травма (особенно интраабдоминальная);
- беременность.

### Доказательная база и рекомендации

Актуальные рекомендации Американской ассоциации сердца по сердечно-легочной реанимации и неотложной терапии сердечно-сосудистой системы 2015 г. [10] регламентируют обязательное применение ТГ у пациентов, находящихся в коме после ОС. При этом в зависимости от различных обстоятельств, сопровождающих остановку кровообращения, уровни доказательности рекомендаций варьируют.

Наиболее оправданным с точки зрения доказательной медицины является использование ТГ при внегоспитальной ОС, когда ей предшествовал ритм сердца, подлежащий дефибрилляции: фибрилляция желудочков либо желудочковая тахикардия без пульса (класс

рекомендаций и уровень доказательности IB). Эта рекомендация основана на данных нескольких РКИ. В исследовании Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group 2002 г. [5], включавшем 275 пациентов, ТГ в режиме охлаждения до 32–34 °С в течение 24 ч с последующим пассивным согреванием в течение 8 ч применяли у пациентов после внегоспитальной ОС с предшествующим подлежащим дефибрилляции ритмом сердца и сравнивали с отсутствием охлаждения. Была получена достоверная разница с преимуществом ТГ по благоприятным неврологическим исходам – 1 или 2 балла по шкале Cerebral Performance Categories, CPC (отношение шансов – ОШ 16%) и по смертности через 6 мес (ОШ 14%). Кроме того, в исследовании было проведено сравнение групп по частоте развития различных осложнений: кровотечения любой степени тяжести, необходимости переливания тромбомассы, частоты развития пневмонии, сепсиса, панкреатита, почечной недостаточности с необходимостью гемодиализа, отека легких, судорог, летальных или длительных аритмий, пролежней. Статистически значимых различий как по частоте развития осложнений в целом, так и по каждому из них в отдельности выявлено не было. Второе основное РКИ было проведено S. A. Bernard и соавт. (n=77) [11]. В нем сравнивали отсутствие ТГ с ТГ в режиме поддержания температуры 33 °С в течение 12 ч с последующим активным согреванием в течение 6 ч у пациентов в коме после ОС. Неврологические исходы на момент выписки оценивались по шкале CPC и также было показано преимущество ТГ (ОШ 22%) по благоприятным исходам. В обеих группах не наблюдалось тяжелых геморрагических осложнений.

Что касается внегоспитальной ОС, которой предшествовал не подлежащий дефибрилляции ритм – асистолия или электромеханическая диссоциация (ЭМД), то РКИ, достоверно свидетельствующих о пользе применения ТГ в таких случаях, в настоящее время не существует. Имеются лишь данные когортных исследований, суммарно включающие около 1000 пациентов, которые не позволяют с уверенностью говорить ни о пользе ТГ при не подлежащем дефибрилляции ритме сердца, ни об отсутствии пользы [12–14]. Тем не менее американские [10], французские [15] и канадские [16] рекомендации по ведению пациентов после ОС с достигнутым ВСК все равно предлагают применять ТГ у пациентов с предшествующим не подлежащим дефибрилляции ритмом сердца с классом рекомендаций и уровнем доказательности IC. Эта позиция рекомендаций обосновывается исходя из потенциальной пользы и указаний на отсутствие вреда для таких пациентов.

Между вне- и внутригоспитальной ОС существуют принципиальные отличия, которые могут влиять на результаты исследований, изучающих воздействие ТГ на исходы и прогноз пациентов. При внутригоспиталь-

ной остановке кровообращения задержка до начала осуществления реанимационных мероприятий и первой дефибрилляции обычно значительно меньше и составляет не более 1 мин. С патогенетической точки зрения это означает минимизацию степени реперфузионного повреждения головного мозга, что существенно снижает клиническую значимость применения метода ТГ [17]. По этому вопросу данные опубликованных научных работ противоречивы. Существует одно ретроспективное исследование [18], в которое включили 8316 пациентов с ВСК после внутригоспитальной ОС. Отличий по неврологическим исходам и по смертности между группой ТГ и контрольной группой выявлено не было, однако использование полученных результатов в клинической практике ограничивается невысоким качеством доказательств.

Помимо этого исследования в 2013 г. была опубликована работа P. S. Chan и соавт. [19], в которой было показано неблагоприятное влияние ТГ на смертность и неврологические исходы у больных с внутригоспитальной ОС. Однако практически сразу после публикации это исследование подверглось конструктивной критике. Используя ретроспективные данные, исследователи признавали, что у них не было данных о способах, времени начала ТГ, глубине и продолжительности охлаждения в исследуемой группе, что существенно снижало объективность данного исследования. К другим ограничениям своего исследования авторы относят использование устаревших протоколов охлаждения и наличие больных не в коме (под медикаментозной седацией) в основной группе. С учетом множества противоречий в данных, предполагаемой пользы и отсутствия доказанного вреда, по аналогии с ТГ при не подлежащих дефибрилляции нарушениях ритма сердца, все современные рекомендации и протоколы также рекомендуют применять ТГ при внутригоспитальной ОС с классом рекомендаций и уровнем доказательности IC [10, 15, 16].

## Нерешенные вопросы

К настоящему моменту применение ТГ у больных в коме после ВСК считается эффективным, особенно у пациентов с внегоспитальной остановкой кровообращения на фоне подлежащего дефибрилляции ритма сердца. Однако остается ряд вопросов, касающихся того, как именно следует проводить ТГ.

- Как оценивать уровень сознания перед началом охлаждения?
- Когда следует начинать гипотермию?
- С какой скоростью необходимо проводить охлаждение?
- Какая температура является оптимальной с точки зрения неврологического прогноза и исходов?
- Как долго следует проводить процедуру ТГ?
- С какой скоростью необходимо проводить согревание пациента?

### Оценка уровня сознания

ТГ целесообразна только у пациентов, которые после ОС находятся в состоянии комы. Но как оценить, находится ли пациент в коме? Необходим ли для этого консультирующий невролог? В различных источниках прослеживаются отличия в подходе к этой проблеме. Во многих исследованиях критерием коматозного состояния являлась оценка по ШКГ <8 баллов [20–22]. В других исследованиях кома определялась в отсутствие зрачковых реакций [23] либо ответа на болевые раздражители [24]. В американских и канадских рекомендациях кома определялась как отсутствие целенаправленного ответа на вербальные команды [10, 16]. Наиболее рациональным представляется именно такой подход ввиду его простоты для врачей, не являющихся неврологами, и возможности быстрого принятия решений в экстренной ситуации. Консультация невролога в практике зарубежных клиник являлась обязательной только в одном стандартизированном протоколе ТГ, используемом в клинике Мейо.

### Время начала ТГ

Исходя из механизмов повреждения ЦНС, представляется, что чем раньше начнется охлаждение пациента, тем больше будет польза с точки зрения положительных метаболических эффектов гипотермии, по аналогии с ранним чрескожным коронарным вмешательством при инфаркте миокарда или тромболизисом при ишемическом инсульте. Таким образом, применение ТГ на догоспитальном этапе является патогенетически обоснованным. Однако проверить это предположение в клинической практике в условиях РКИ оказывается непросто. К сожалению, технические возможности для проведения аппаратной ТГ на догоспитальном этапе крайне ограничены, и придерживаться современных протоколов становится невозможно. Доступным на догоспитальном этапе является только охлаждение с помощью интраназальных устройств либо посредством внутривенного введения холодного изотонического раствора натрия хлорида.

Был проведен мета-анализ [25], в который были включены 7 РКИ, суммарно включавших 1867 пациентов, которым проводилась догоспитальная ТГ. В 6 исследованиях охлаждение проводилось методом внутривенной инфузии холодного (4 °C) изотонического раствора натрия хлорида, и в одном РКИ использовался прибор для интраназальной гипотермии. По данным мета-анализа, снижения смертности и числа неблагоприятных неврологических исходов при использовании этих методов не наблюдалось. Самое крупное РКИ, проведенное Y.-M. Kim и соавт. [26], выявило достоверное увеличение числа повторных ОС, а также повышение частоты развития отека легких в группе пациентов, которым проводилась догоспитальная ТГ методом инфузии охлажденного изо-

тонического раствора натрия хлорида. Опираясь на эти данные, американские и французские рекомендации придерживаются догоспитальной ТГ класс рекомендаций и уровень доказательности IIIA [10, 15]. В канадских рекомендациях по использованию ТГ после ОС 2015 г. начало гипотермии допустимо в любых условиях, в том числе догоспитально, но только при условии наличия соответствующего оборудования (класс рекомендаций и уровень доказательности IB) [16], что в настоящее время представляется трудно осуществимым. Таким образом, хотя сама идея догоспитальной гипотермии представляется очень перспективной, и проводятся новые исследования на эту тему, но возможности осуществления этого подхода пока ограничены.

Все современные рекомендации постулируют максимально раннее начало ТГ после ВСК (класс рекомендаций и уровень доказательности IC). Однако мало где поднимается вопрос вынужденной задержки начала ТГ. До какого срока после ВСК проведение ТГ целесообразно?

Одним из немногих документов, рассматривающих эту проблему, являются упоминаемые ранее канадские рекомендации по ТГ [16]. В них со средним классом рекомендаций и низким уровнем доказательности утверждается, что благоприятный исход может быть достигнут при применении ТГ даже через 8 ч и более после ВСК. Тем не менее убедительной доказательной базы по этому вопросу в настоящее время не существует. В исследовании B. Wolff и соавт. [27] отмечено, что шанс благоприятного неврологического исхода снижается как минимум на 1/3 с каждым часом задержки начала ТГ. По данным M. R. Mooney и соавт. [28], с каждым часом задержки начала ТГ риск смерти увеличивается на 20%.

### Темп охлаждения

Согласно всем рекомендациям и протоколам, следует проводить начало ТГ максимально быстро, насколько это возможно. Расхождений между различными источниками в этом вопросе нет [10, 15, 16], однако существуют технологические ограничения по скорости охлаждения для различных методов ТГ (табл. 2).

При этом самые быстрые способы, такие как погружение в холодную воду и инфузия холодного изотонического раствора натрия хлорида, проигрывают более медленным по профилю безопасности, а также с точки зрения доказанной эффективности. Поэтому оптимальным является применение специализированных устройств для ТГ, которым присуще сбалансированное соотношение эффективности, скорости охлаждения и безопасности.

### Глубина охлаждения

С целью определения идеальной температуры охлаждения было проведено только одно крупное РКИ.

**Table 2.** Темп охлаждения при использовании различных методов терапевтической гипотермии

| Метод ТГ                                                    | Скорость охлаждения (°C/ч) |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Холодный воздух (TheraKool)                                 | 0,18                       |
| Пакеты со льдом (голова)                                    | 0,32                       |
| Шлем с химическим охлаждением (Frigicap)                    | 0,5                        |
| Костюм с водной циркуляцией (Criticool)                     | 0,7                        |
| Пакеты со льдом (все тело)                                  | 0,9                        |
| Пластины, покрытые гидрогелем (Arctic Sun)                  | 1,04                       |
| Эндоваскулярный катетер (Cool Guard)                        | 1,46                       |
| Трансназальный охлаждающий спрей (BeneChill)                | 1,6                        |
| Специализированный новый охлаждающий шлем                   | 1,84                       |
| Охлаждающая система с водной иммерсией (Thermosuit)         | 3                          |
| Охлаждающие пластины, заполненные гипокарбоном (EMCOOLSpad) | 3                          |
| Инфузия холодной жидкости (60 мл/кг/ч)                      | 3,4                        |
| Термокостюм под седацией пропофолом                         | 4,2                        |
| Инфузия холодной жидкости (80 мл/кг/ч)                      | 5                          |
| Погружение в холодную воду                                  | 6,6                        |

N. Nielsen и соавт. [29] в исследовании, включавшем 939 пациентов с внегоспитальной ОС с любым предшествующим ритмом сердца, сравнивали неврологические исходы и смертность в двух группах пациентов, у которых целевые значения температуры были равны 33 либо 36 °C. Достоверной разницы по неблагоприятным неврологическим исходам и летальности через 6 мес наблюдения выявлено не было.

Кроме того, существует небольшое пилотное РКИ [30], в котором сравнивали целевую температуру 32 и 34 °C у 36 пациентов с внегоспитальной остановкой кровообращения и любым ритмом сердца, кроме ЭМД. Было показано снижение летальности при охлаждении до 32 °C по сравнению с 34 °C (относительный риск 0,63). Учитывая малый размер выборки, экстраполировать результаты этого исследования в широкую клиническую практику пока не представляется рациональным.

Современные рекомендации не дают точных значений необходимой температуры и указывают целевую глубину охлаждения в широком диапазоне от 32 до 36 °C [10, 15, 16]. Тем не менее, с учетом клинических данных возможен индивидуальный подбор целевой температуры. Например, для пациентов с кровотечениями предпочтительнее применение более высокой температуры (36 °C), в то время как более низкая целевая температура (32–34 °C) целесообразнее для пациентов с судорожным синдромом или с признаками отека мозга [25].

## Длительность ТГ

В соответствии с американскими и канадскими рекомендациями ТГ следует осуществлять в течение 24 ч после достижения целевой температуры [10, 16]. Тем не менее не исключается возможность большей продолжительности процедуры. Однако исследований, которые напрямую бы сравнивали различную продолжительность охлаждения, не проводилось. В протоколах различных исследований использовалась длительность ТГ от 12 до 72 ч. В одной из двух фундаментальных работ по гипотермии, проведенной S. A. Bernard и соавт. [11], в протоколе использовалась 12-часовая ТГ, и тем не менее благоприятное влияние на исходы по смертности и неврологическому прогнозу было статистически значимым. В условиях недостатка сравнительных данных основой клинических рекомендаций в отношении длительности ТГ явилась медианная длительность охлаждения в протоколах различных исследований, равная 24 ч.

Помимо длительности непосредственно гипотермии, еще одним дискуссионным вопросом этой методики является необходимость поддержания нормотермии (за нормотермию принимается центральная температура тела <37,5 °C) после завершения цикла охлаждения. Нередко в раннем периоде после проведения ТГ возникает «рикошетная» гипертермия, что может быть обусловлено как особенностями работы гипоталамуса, так и развитием инфекционных осложнений [31]. Этот подход является патогенетически обоснованным в связи с доказанностью вреда гипертермии при повреждениях ЦНС различного генеза. В некоторых исследованиях [29, 32] в протокол входило поддержание нормотермии в течение 72 ч после ВСК. Однако не проводилось прямого сравнения этой стратегии со стандартным протоколом. Тем не менее канадские рекомендации предписывают придерживаться этой тактики (уровень доказательности низкий, класс рекомендаций средний). В американских рекомендациях вопрос тактики поддержания нормотермии также рассматривается, однако без предоставления конкретных инструкций: возможно рассмотреть активное предотвращение лихорадки у пациентов после ТГ, находящихся в коме (класс рекомендаций и уровень доказательности IIb C) [10]. Таким образом, принятие решения о поддержании нормотермии принимается индивидуально в отношении каждого больного, исходя из опыта конкретного лечебного учреждения.

## Скорость согревания

В контексте ТГ вопрос скорости согревания является наименее исследованным. В канадских рекомендациях оптимальной названа скорость 0,25–0,5 °C в час [16]. Лишь в одном ретроспективном когортном исследовании A. Bouwes и соавт. [33] сравнивали исходы у паци-

ентов, которые подвергались согреванию со скоростью  $\geq 0,5^{\circ}\text{C}$  или  $< 0,5^{\circ}\text{C}$  в час. Обнаружили слабо выраженную тенденцию роста числа неблагоприятных исходов без достижения статистической значимости у пациентов, согреваемых с более высокой скоростью (ОШ 2,61;  $p=0,08$ ). Кроме того, существуют исследования [34], в которых не было обнаружено разницы между методами пассивного и активного согревания, однако они имеют невысокий уровень доказательности ввиду нерандомизированного характера и небольшого объема выборки.

## Conclusion

Важно подчеркнуть, что терапевтическая гипотермия является эффективным методом повышения выживаемости и улучшения неврологического статуса у пациентов в коме после остановки сердца, что было неоднократно доказано в рандомизированных клинических исследованиях. В настоящее время создание общепринятого стандартного протокола проведения терапевтической гипотермии представляется затруднительным ввиду отсутствия убедительных данных, демонстрирующих преимущества того или иного подхода. Выбор способа и порядка проведения терапевтической гипотермии приходится осуществлять, основываясь на данных ограниченного числа исследований, в том числе небольших и с недостатками в дизайне, а также основываясь на общих представлениях о патогенезе кома-

тозного состояния после восстановления спонтанного кровообращения. И хотя современные рекомендации несколько различаются между собой, при проведении терапевтической гипотермии возможно следование «среднему пути» с опорой на данные ключевых исследований и мета-анализов.

Суммируя изложенные данные, оптимальным следует признать осуществление терапевтической гипотермии у всех пациентов, находящихся в коме после остановки сердца, с помощью специальных поверхностных или внутренних устройств, на госпитальном этапе, с максимально возможной для используемого прибора скоростью охлаждения, поддержанием целевой температуры  $33\text{--}36^{\circ}\text{C}$  в течение 24 ч и медленным согреванием со скоростью  $< 0,25^{\circ}\text{C}/\text{ч}$  в течение 12 ч.

В заключение важно отметить, что терапевтическая гипотермия получает все большее распространение, в том числе в Российской Федерации. Можно ожидать, что при накоплении клинического опыта и получении дополнительной научной информации будет создан оптимальный протокол проведения терапевтической гипотермии, с помощью которого удастся повысить эффективность и безопасность методики.

*No conflict of interest is reported.*

**The article was received on 15/07/19**

## REFERENCES

- Kumar S, Gurjar M, Saigal S, Sharma J, Dhurwe R. Targeted temperature management: Current evidence and practices in critical care. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2015;19(9):537–46. DOI: 10.4103/0972-5229.164806
- Boytsov S.A., Linczak R.M., Nedbaikin A.M., Sementsova E.V., Yusova I.A., Strukova I.V. The epidemiology of sudden cardiac death: what do we know today? *Clinical Practice*. 2014;4(20):13–9. [Russian: Бойцов С.А., Линчак Р.М., Недбайкин А.М., Семенцова Е.В., Юсова И.А., Струкова И.В. Эпидемиология внезапной сердечной смерти: что мы знаем сегодня? *Клиническая практика*. 2014;4(20):13–9]
- Schulman SP, Hartmann TK, Geocadin RG. Intensive Care After Resuscitation from Cardiac Arrest: A Focus on Heart and Brain Injury. *Neurologic Clinics*. 2006;24(1):41–59. DOI: 10.1016/j.ncl.2005.11.002
- Holzer M. Targeted Temperature Management for Comatose Survivors of Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(13):1256–64. DOI: 10.1056/NEJMct1002402
- Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group. Mild Therapeutic Hypothermia to Improve the Neurologic Outcome after Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(8):549–56. DOI: 10.1056/NEJMoa012689
- Negovsky VA. Postresuscitation disease. *Critical Care Medicine*. 1988;16(10):942–6. DOI: 10.1097/00003246-198810000-00004
- Rittenberger JC, Callaway CW. Temperature Management and Modern Post-Cardiac Arrest Care. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(23):2262–3. DOI: 10.1056/NEJMe1312700
- Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, Hickey RW, Members of the Advanced Life Support Task Force, Kloeck WGJ et al. Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest: An Advisory Statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation*. 2003;108(1):118–21. DOI: 10.1161/01.CIR.0000079019.02601.90
- Lundbye JB. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: clinical application and management. -London; New York: Springer;2012. -118 p. ISBN 978-1-4471-2951-6
- Callaway CW, Donnino MW, Fink EL, Geocadin RG, Golan E, Kern KB et al. Part 8: Post-Cardiac Arrest Care: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015;132(18 suppl 2):S465–82. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000262
- Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G et al. Treatment of Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest with Induced Hypothermia. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(8):557–63. DOI: 10.1056/NEJMoa003289
- Dumas F, Grimaldi D, Zuber B, Fichet J, Charpentier J, Pène F et al. Is Hypothermia After Cardiac Arrest Effective in Both Shockable and Nonshockable Patients?: Insights From a Large Registry. *Circulation*. 2011;123(8):877–86. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.987347
- Vaahersalo J, Hiltunen P, Tiainen M, Oksanen T, Kaukonen K-M, Kurola J et al. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in Finnish intensive care units: the FINNRESUSCI study. *Intensive Care Medicine*. 2013;39(5):826–37. DOI: 10.1007/s00134-013-2868-1
- Mader TJ, Nathanson BH, Soares WE, Coute RA, McNally BF, for the CARES Surveillance Group. Comparative Effectiveness of Therapeutic Hypothermia After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Insight from a Large Data Registry. *Therapeutic Hypothermia and Temperature Management*. 2014;4(1):21–31. DOI: 10.1089/ther.2013.0018

15. Cariou A, Payen J-F, Asehnoune K, Audibert G, Botte A, Brissaud O et al. Targeted temperature management in the ICU: guidelines from a French expert panel. *Annals of Intensive Care*. 2017;7(1):70. DOI: 10.1186/s13613-017-0294-1
16. Howes D, Gray SH, Brooks SC, Boyd JG, Djogovic D, Golan E et al. Canadian Guidelines for the use of targeted temperature management (therapeutic hypothermia) after cardiac arrest: A joint statement from The Canadian Critical Care Society (CCCS), Canadian Neurocritical Care Society (CNCCS), and the Canadian Critical Care Trials Group (CCCTG). *Resuscitation*. 2016;98:48–63. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.052
17. Chan PS, Berg RA, Tang Y, Curtis LH, Spertus JA, for the American Heart Association's Get With the Guidelines – Resuscitation Investigators. Association Between Therapeutic Hypothermia and Survival After In-Hospital Cardiac Arrest. *JAMA*. 2016;316(13):1375. DOI: 10.1001/jama.2016.14380
18. Nichol G, Huszti E, Kim F, Fly D, Parnia S, Donnino M et al. Does induction of hypothermia improve outcomes after in-hospital cardiac arrest? *Resuscitation*. 2013;84(5):620–5. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2012.12.009
19. Chan PS, Nallamothu BK, Krumholz HM, Spertus JA, Li Y, Hammill BG et al. Long-Term Outcomes in Elderly Survivors of In-Hospital Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(11):1019–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1200657
20. Knafelj R, Radsel P, Ploj T, Noc M. Primary percutaneous coronary intervention and mild induced hypothermia in comatose survivors of ventricular fibrillation with ST-elevation acute myocardial infarction. *Resuscitation*. 2007;74(2):227–34. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2007.01.016
21. Lundbye JB, Rai M, Ramu B, Hosseini-Khalili A, Li D, Slim HB et al. Therapeutic hypothermia is associated with improved neurologic outcome and survival in cardiac arrest survivors of non-shockable rhythms. *Resuscitation*. 2012;83(2):202–7. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2011.08.005
22. Testori C, Sterz F, Behringer W, Haugk M, Uray T, Zeiner A et al. Mild therapeutic hypothermia is associated with favourable outcome in patients after cardiac arrest with non-shockable rhythms. *Resuscitation*. 2011;82(9):1162–7. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2011.05.022
23. Yanagawa Y, Ishihara S, Norio H, Takino M, Kawakami M, Takasu A et al. Preliminary clinical outcome study of mild resuscitative hypothermia after out-of-hospital cardiopulmonary arrest. *Resuscitation*. 1998;39(1–2):61–6. DOI: 10.1016/s0300-9572(98)00118-x
24. Bernard SA, Jones BM, Horne MK. Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Annals of Emergency Medicine*. 1997;30(2):146–53. DOI: 10.1016/s0196-0644(97)70133-1
25. Jacobs I, Nadkarni V, the ILCOR Task Force on Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation Outcomes, CONFERENCE PARTICIPANTS, Bahr J, Berg RA et al. Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation Outcome Reports: Update and Simplification of the Utstein Templates for Resuscitation Registries: A Statement for Healthcare Professionals From a Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian Resuscitation Council, New Zealand Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Councils of Southern Africa). *Circulation*. 2004;110(21):3385–97. DOI: 10.1161/01.CIR.0000147236.85306.15
26. Kim Y-M, Yim H-W, Jeong S-H, Klem ML, Callaway CW. Does therapeutic hypothermia benefit adult cardiac arrest patients presenting with non-shockable initial rhythms?: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *Resuscitation*. 2012;83(2):188–96. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2011.07.031
27. Wolff B, Machill K, Schumacher D, Schulzki I, Werner D. Early achievement of mild therapeutic hypothermia and the neurologic outcome after cardiac arrest. *International Journal of Cardiology*. 2009;133(2):223–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.12.039
28. Mooney MR, Unger BT, Boland LL, Burke MN, Kebed KY, Graham KJ et al. Therapeutic Hypothermia After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Evaluation of a Regional System to Increase Access to Cooling. *Circulation*. 2011;124(2):206–14. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.986257
29. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C et al. Targeted Temperature Management at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(23):2197–206. DOI: 10.1056/NEJMoa1310519
30. Lopez-de-Sa E, Rey JR, Armada E, Salinas P, Viana-Tejedor A, Espinosa-Garcia S et al. Hypothermia in Comatose Survivors From Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Pilot Trial Comparing 2 Levels of Target Temperature. *Circulation*. 2012;126(24):2826–33. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.136408
31. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Schörkhuber W, Eisenburger P, Havel C et al. Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Archives of Internal Medicine*. 2001;161(16):2007–12. DOI: 10.1001/archinte.161.16.2007
32. Bro-Jeppesen J, Hassager C, Wanscher M, Söholm H, Thomsen JH, Lippert FK et al. Post-hypothermia fever is associated with increased mortality after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013;84(12):1734–40. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2013.07.023
33. Bouwes A, Robillard LBM, Binnekade JM, de Pont A-CJM, Wi-eske L, Hartog AW den et al. The influence of rewarming after therapeutic hypothermia on outcome after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2012;83(8):996–1000. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2012.04.006
34. Rana M, W. Schröder J, Saygili E, Hameed U, Benke D, Hoffmann R et al. Comparative evaluation of the usability of 2 different methods to perform mild hypothermia in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *International Journal of Cardiology*. 2011;152(3):321–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.07.026