

Marko Kavčič¹, Urh Grošelj¹*

Vpliv nadzorovane podhladitve na zdravljenje bolnikov po srčnem zastoju²

Effect of Induced Hypothermia on Treatment of Patients after Cardiac Arrest

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: srčni zastoj, podhladitev nadzorovana, oživljanje, zdravljenje izhod

Primarni srčni zastoj je najpogostejši vzrok nenadne naravne smrti pri odraslih. Ishemija možganov med zastojem in reperfuzijska poškodba po oživljanju, sta pogosto vir trajne nevrološke prizadetosti preživelih. Nadzorovana podhladitev nezavestnih bolnikov po oživljanju odpira možnost učinkovitega vzročnega preprečevanja nevrološke okvare. Na CIIM je v rutinski uporabi od začetka leta 2004.

V raziskavo smo vključili bolnike, ki so se od 1. 1. 2001 do 29. 4. 2005 zdravili na CIIM po primarnem srčnem zastojem in so ustrezali kriterijem za zdravljenje z nadzorovano podhladitvijo. Testno skupino so sestavljali hlajeni bolniki, kontrolno skupino pa nehajeni bolniki (iz obdobja pred uvedbo hlajenja).

Skupini smo primerjali glede na preživetje, nevrološki izid zdravljenja, pojavnost zapletov in hitrost nevrološkega okrevanja.

V raziskavo smo vključili 123 bolnikov, 49 hlajenih in 74 nehajenih. Skupini sta primerljivi po temeljnih značilnostih bolnikov in po načinu zdravljenja (z izjemo hlajenja). Pol leta po srčnem zastojem je bilo živih 59,2 % hlajenih in 40 % nehajenih bolnikov ($p=0,043$). Nevrološki izid zdravljenja je bil pol leta po srčnem zastojem ocenjen kot uspešen pri 51 % hlajenih in 30 % nehajenih bolnikov ($p=0,022$). Skupini se nista statistično razlikovali glede na zaplete zdravljenja. Pri bolnikih, ki so nevrološko okrevali je bil čas do povrnitve odzivnosti krajši od tri dni pri 79 % nehajenih in 53 % hlajenih ($p=0,03$). Čas do smiselnega kontakta je bil krajši od tri dni pri 72 % nehajenih in 23 % hlajenih bolnikov ($p=0,001$).

Nadzorovana podhladitev izboljšuje preživetje in nevrološki izid, ob tem pa ne poveča pojavnosti zapletov pri bolnikih po primarnem srčnem zastojem, zdravljenih na CIIM. Pri bolnikih, ki se jim stanje zavesti izboljša, je nevrološko okrevanje počasnejše, če so zdravljeni z nadzorovano podhladitvijo.

ABSTRACT

KEY WORDS: heart arrest, hypothermia induced, resuscitation, treatment outcome

Cardiac arrest is the most common cause of sudden natural death. Ischemia during cardiac arrest and reperfusion damage after resuscitation are often the source of permanent neurological impairment in survivors. Induced hypothermia opened the possibility of effective causal

¹ Marko Kavčič, štud. med., Center za intenzivno interno medicino, Klinični center, Zaloška 7, 1000 Ljubljana.

¹ Urh Grošelj, abs. med., Center za intenzivno interno medicino, Klinični center, Zaloška 7, 1000 Ljubljana.

² Objavljeno delo je bilo nagrajeno s Prešernovo nagrado za študente za leto 2005.

*Avtorja si delita mesto prvega avtorja.

prevention of neurological damage. Induced hypothermia has been used as a standard treatment at the Center for Intensive Internal Medicine (CIIM) since year 2004.

We included patients who were treated at the CIIM in the period from 1 January 2001 to 29 April 2005 following primary cardiac arrest. All enrolled patients fulfilled the criteria for treatment with induced hypothermia. The test group consisted of all patients treated after 1 January 2004, when induced hypothermia was adopted as the standard treatment method and the control group included all other patients from the observed time period. Survival, rate of neurological recovery and long-term neurological outcomes were compared, as well as the rate of complications.

The final analysis included 123 patients, of whom 49 had been treated with hypothermia and 74 were control subjects. The two patient groups were comparable in terms of their basic characteristics and treatment (with the exception of controlled hypothermia). After half a year, 51% of patients who had been treated with hypothermia and 30% of those from the control group had a favorable neurological outcome ($p=0.0223$). In this period, 40.8% of patients treated with hypothermia and 60% of those from the control group died ($p=0.0434$). None of the treatment complications showed a statistically significant deviations in incidence between the two groups. 53% of patients treated with hypothermia and 79% of the control subjects were responsive in first three days ($p=0.03$), while meaningful response was possible in 23% of patients treated with hypothermia and 72% of control subjects ($p=0.001$).

Induced hypothermia improves neurological outcomes and survival and does not increase the incidence of treatment complications in patients after cardiac arrest treated at the CIIM. In patients who regain consciousness, neurological recovery is slower in patients treated with hypothermia.

UVOD

Urgentna služba, ki pokriva ljubljansko regijo, na leto zabeleži okoli 80 izvenbolnišničnih primarnih SZ na 100.000 prebivalcev (1), kar je primerljivo z drugimi deli Evrope (2). Preživetje bolnikov po SZ je kljub intenzivnim prizadevanjem za izboljšanje reanimacijskih postopkov, iznajdljivosti reševalcev (3) in večji osveščenosti prebivalstva nizko in že leta bolj ali manj nespremenjeno (4). V ljubljanski regiji do odpusta iz bolnišnice preživi 5 % bolnikov po izvenbolnišničnem PSZ (1), drugod v razvitem svetu pa navajajo preživetja od 1 do 35 % (4, 5).

Za preprečevanje nevroloških okvar, ki so najpomembnejši vzrok umrljivosti in trajne prizadetosti bolnikov (6), dolgo ni bilo na voljo učinkovitega vzročnega zdravljenja. Velike spremembe prinašajo šele izidi večih predkliničnih in kliničnih raziskav, ki dokazujejo, da zmerna do blaga nadzorovana podhladitev (32–34 °C) izboljšuje nevrološki izid in preživetje po srčnem zastoju (7–11).

Mehanizem nevroprotektivnega delovanja podhladitve še ni povsem razjasnjen.

Na podlagi raziskav na živalskih modelih je ključno zavrtje bolezenskih zaporedij, ki jih sproži ishemija predvsem pa reperfuzija po uspešnem oživljanju. Med temi zaporedji prednjačijo nastajanje prostih radikalov, sproščanje ekscitatornih aminokislin in premik kalcija v celice (12). Pomembno je tudi posredno preprečevanje ishemije možganov z zmanjšanjem njihove potrebe po kisiku (13) in z ohranitvijo črpalne sposobnosti srčne mišice (14).

Pri blagi do zmerni nadzorovani podhladitvi sta pojavnost in resnost zapletov zdravljenja majhni. V nobeni od objavljenih kliničnih raziskav niso opazili statistično pomembnega povečanja pojavnosti kateregakoli od zapletov zdravljenja, ki bi bil povezan z nadzorovanim podhlajanjem (15). Kljub vsemu pa raziskave vplivov podhladitve ter dosedanje klinične izkušnje opisujejo vrsto fizioloških sprememb in možnih zapletov. Najpogostejši naj bi bili večja dojemljivost za okužbe, motnje srčnega ritma, motnje strjevanja krvi ter motnje elektrolitskega ravnotežja (16–18).

NAMEN IN HIPOTEZE

Na podlagi objavljenih raziskav so bila oktobra 2002 izdana mednarodna priporočila za uporabo nadzorovane podhladitve po srčnem zastoju z začetnim ritmom pVT/VF (19). Konec leta 2003 so z uvajanjem začeli tudi na CIIM. Po skoraj dveh letih zdravljenja z nadzorovano podhladitvijo še nimamo podatkov o učinkovitosti nove metode ob posebnostih našega okolja. Posebnosti, ki bi lahko vplivale na uspešnost nadzorovane podhladitve pri nas so drugačna organizacija urgentne službe, večji delež bolnikov z AKS, ki je neposredno napoten na PCI. Nabor bolnikov, ki se prihajajo zdraviti na CIIM sestavljajo poleg bolnikov iz ljubljanske regije tudi pogosto težji bolniki od drugod. Ob tem pa težijo CIIM nezadostni prostorski in kadrovske pogoji. To bi lahko vodilo k dodatnim zapletom zdravljenja, kot je na primer pljučnica, ki jo po kliničnih izkušnjah preboleva skoraj vsak hlajeni bolnik. Vsi ti dejavniki terjajo raziskovanje učinkovitosti nadzorovane podhladitve pri nas, predvsem zaradi skorajšnjega uvajanja metode v širši slovenski prostor. Smotrnost nadaljnjega uvajanja pri nas bomo raziskali z merjenjem vpliva nove metode na zdravljenje srčnega zastoja na CIIM.

Uvedba nadzorovane podhladitve prinaša tudi klinična opažanja, ki so ob relativno novi metodi zdravljenja, pogosto še neopisana. Klinična praksa na CIIM kaže, da se hlajeni bolniki zbujajo nekoliko kasneje in med hospitalizacijo kažejo počasnejši nevro-

loški napredek kot nehlajeni bolniki. Nujna se zdi preverba domneve, ker bi potrditev opažanj terjala spremembo načina zdravljenja.

Oblikovali smo tri hipoteze:

- Nadzorovana podhladitev izboljša preživetje in nevrološki izid po PSZ pri bolnikih, zdravljenih na CIIM.
- Nadzorovana podhladitev ne poveča pojavnosti zapletov pri bolnikih, zdravljenih na CIIM.
- Pri bolnikih, ki se jim stanje zavesti med zdravljenjem na CIIM izboljša, je nevrološko okrevanje počasnejše, če so zdravljeni z nadzorovano podhladitvijo.

METODE

Bolniki

V skupino hlajenih smo uvrstili vse bolnike, ki so se v obdobju med 27.9.2003 in 28.4.2005 zdravili na CIIM z nadzorovano podhladitvijo po PSZ. Vsak od teh bolnikov izpolnjuje vse kriterije za zdravljenje z nadzorovano podhladitvijo (tabela 1).

V kontrolno (nehlajeno) skupino smo uvrstili vse bolnike, ki ustrezajo kriterijem iz tabele 1 in so se na CIIM zdravili zaradi PSZ v zadnjih treh letih pred uvedbo nadzorovane podhladitve.

Potek raziskave

Iz arhiviranih popisov zdravljenja smo zbrali podatke o: temeljnih značilnostih bolnikov, preživetju in nevrološkem izidu, zapletih zdravljenja ter o hitrosti nevrološkega okrevanja. Za oceno dolgoročnega nevrološkega izida preživelih bolnikov smo opravili strukturiran razgovor po telefonu.

Temeljne značilnosti bolnikov

Pri vsakem bolniku smo izpisali dve demografski spremenljivki (starost, spol) ter podatke o prisotnosti spremljajočih bolezni, povezanih s tveganjem za srčni zastoj. Podatke o spremljajočih boleznih je zapisal dežurni zdravnik CIIM po razgovoru z bolnikovim osebnim zdravnikom. Značilnosti zastoja in oživljanja smo ugotavljali iz zapisane heteroanamneze,

Tabela 1. Kriteriji za zdravljenje z nadzorovano podhladitvijo.

† Za zdravljenje mora bolnik ustrezati vsem kriterijem.

‡ ROSC: povrnitev spontanega obtoka krvi.

vključitveni kriteriji:

- odrasli, nezavestni po oživljanju zaradi PSZ,
- uspešno vzpostavljen spontani krvni obtok,
- pVT ali VF ob začetku dodatnih postopkov oživljanja,
- manj kot 60 minut od kolapsa do ROSC ‡.

izključitveni kriteriji:

- neobvladljiv kardiogeni šok (sistolni tlak < 90 mmHg, kljub inotropnim in vazopresorskim zdravilom),
- življenje ogrožajoče motnje srčnega ritma, neobvladljive z zdravili,
- nosečnost,
- primarne motnje strjevanja krvi,
- objektivni podatki, da je bolnik v končni fazi neobvladljive bolezni.

poročila o nujni medicinski pomoči (NMP) in bolnikove odpustnice iz CIIM. Heteroanamnezo bolnika zapiše sprejemni zdravnik na CIIM, poročilo o NMP izpolni dežurni zdravnik na terenu, odpustnico napiše dežurni zdravnik na CIIM, potrdi pa nadzorni specialist CIIM.

Zabeležili smo vrednosti bolnikovih vitalnih znakov ob sprejemu na CIIM. Tlak merijo medicinske sestre neinvazivno na nadlakti. Frekvenco utripa sestre prepíšejo iz EKG monitorja. Ob motnjah srčnega ritma ali artefaktih pa ga določijo s tipanjem nadlahtne ali karotidne arterije. Oceno po GCS določi sprejemni zdravnik CIIM. Temperaturo ob sprejemu sestre izmerijo bobnično. Pri hlajenih bolnikih je nato vsako uro temperatura merjena s tipalom za merjenje temperature v urinskem katetru. Pri nehlajenih bolnikih pa je temperatura vsako uro merjena bobnično.

Časovne intervale oživljanja smo ugotovili iz poročila o NMP in zapisa sprejemnega zdravnika CIIM.

Preživetje bolnikov in nevrološki izid

Nevrološko stanje bolnikov smo merili s petstopenjsko lestvico CPC (angl. *cerebral performance category*) (20) (tabela 2).

Nevrološko stanje bolnikov tretji in sedmi dan po sprejemu, ob odpustu iz CIIM in ob odpustu iz bolnišnice smo razvrstili v raz-

rede CPC. Pri tem smo si pomagali z zaznamki o nevrološkem stanju, ki jih dežurni zdravniki 3-krat dnevno (dopolodne, popoldne, ponoči) zabeležijo na bolnikov temperaturni list. Gre za subjektivna opažanja in objektivne najdbe orientacijskega nevrološkega pregleda. Upoštevali smo tudi sestrška poročila, kamor so na 8 ur vpisani subjektivni zaznamki o splošnem stanju bolnika. Pregledali smo še fizioterapevtske ocene ter morebitna psihološka testiranja bolnikov. Zapisane podatke smo pretvorili v bolnikovo CPC oceno. Petstopenjska lestvica CPC predstavlja razmeroma grobo oceno nevrološkega stanja z izrazitimi prehodi med posameznimi kategorijami. Ti prehodi so bili osnova za algoritem odločanja, s katerim smo poenotili razvrščanje bolnikov v ustrezne nevrološke kategorije na osnovi zbranih podatkov.

Kot dolgoročni nevrološki izid smo upoštevali najboljši nevrološki izid, dosežen v prvih 6 mesecih po srčnem zastoju. Opravili smo telefonski razgovor z bolnikom ali svojcem bolnika, ne prej kot 6 mesecev po srčnem zastoju. Bistven je bil razgovor z bolnikom. Pri bolnikih z ocenjeno zmerno ali težko nevrološko prizadetostjo smo zaradi večje objektivnosti ocene govorili še s svojci. Samo s svojci smo govorili v primeru, da je bolnik v času od odpusta iz bolnišnice umrl, ali če je bil zaradi hude nevrološke prizadetosti nesposoben za telefonski razgovor. Pri razgovoru smo uporabljali strukturiran vpra-

Tabela 2. *Lestvica CPC.*

CPC 1

Ohranjena zmožnost ČZS

Zavest, čuječnost, povsem ohranjena delazmožnost, nespremenjen način življenja. Možna prisotnost rahlih psiholoških ali nevroloških izpadov (blaga disfazija, neovirajoča hemipareza, blažji izpadi možganskih živcev).

CPC 2

Zmerna prizadetost ČZS

Zavest, delno ohranjena delazmožnost (npr. za skrajšani delovni čas), zmožnost opravljanja vsakodnevnih aktivnosti (oblačenje, kuhanje, uporaba javnega prevoza). Lahko je prisotna hemiplegija, krč, ataksija, dizartrija, disfazija, trajne duševne ali spominske motnje.

CPC 3

Težka prizadetost ČZS

Zavest, odvisnost od pomoči pri dnevni negi (v ustanovi ali z izjemnim trudom svojcev na domu). Vsaj delno ohranjeni spoznavni procesi. Ta kategorija pokriva širok razpon možganske prizadetosti: od težkih spominskih motenj do ohromelih bolnikov, ki se lahko sporazumevajo le z očmi.

CPC 4

Komatozno ali trajno vegetativno stanje

Nezavest, nezavedanje okolice, spoznavni procesi niso ohranjeni. Ni besednega in/ali psihološkega stika z okoljem.

CPC 5

Smrt

šalnik, ki smo ga sestavili na podlagi lestvice CPC (20). Pri sestavljanju vprašalnika smo si ciljano pomagali še z vprašalnikom EQ-5D in Razširjenim Barthelovim indexom (za ocenjevanje fizične in spoznavne sposobnosti preiskovancev) (21) ter Rankinovo lestvico (za ocenjevanje samostojnosti preiskovanca) (22).

Zapleti zdravljenja

Pri bolnikih obeh skupin smo iskali zaplete, ki so v literaturi opisani kot možni zapleti zdravljenja z nadzorovano podhladitvijo (7, 8, 16).

Pregledali smo klinične znake, laboratorijske vrednosti, mikrobiološke izvide in seznam zdravil, ki smo jih našli v popisu vsakega bolnika. Za ugotavljanje iskanih zapletov smo uporabljali enotne diagnostične kriterije. Sami smo ugotavljali pomembne krvavitve (možganska, retroperitonealna krvavitev, krvavitev, ki je povzročila padec hemoglobina v krvi za vsaj 20 g/L, transfuzija vsaj dveh enot koncentriranih eritrocitov ali potreba po kirurškem posegu) in motnje ritma (vse, ki so zahtevale zdravljenje). Pri ugotavljanju pljučnice, sepse, akutne odpovedi ledvic in pljučnega edema smo uporabljali na temperaturnem listu zapisane diagnoze zapletov. Te diagnoze so pregledane in odobrene s strani nadzorne specialista CIIM. Pozorni smo bili tudi na vse ostale že diagnosticirane zaplete zdravljenja.

Hitrost nevrološkega okrevanja

V obeh skupinah bolnikov smo določili dva časovna intervala za oceno hitrosti nevrološkega okrevanja: od srčnega zastoja do bolnikove odzivnosti ter od srčnega zastoja do smiselnega kontakta bolnika. Za odzivnost bolnika smo šteli stanje zavesti, ko je možen vsaj minimalen nerefleksen odziv na dražljaj. Smiselni kontakt smo opredelili kot zmožnost bolnika, da razume in se odzove na preprosto besedno navodilo.

Za določanje obeh intervalov smo uporabili zgoraj omenjene zaznamke o nevrološkem stanju na temperaturnem listu bolnika in sestrsko poročilo o stanju bolnika, ki ga sestre izpolnjujejo vsakih 8 ur. Iz temperaturnega lista smo določili še interval od srčnega zasto-

ja do ukinitve sedacije. Vse časovne intervale smo določili na pol dneva natančno.

Statistična analiza podatkov

Vse zvezne spremenljivke so bile nenormalno porazdeljene, zato smo jih opisali z mediano ter spodnjo in zgornjo kvartilno. Atributivne spremenljivke smo opisali z deleži. Za primerjave zveznih spremenljivk smo uporabili Studentov t-test, za nezvezne spremenljivke pa Pearsonov hi-kvadrat test.

Pri testiranju hipotez smo šteli za statistično pomembne tiste ugotovitve, pri katerih je bilo tveganje napake manjše od 5% ($p < 0,05$). Statistično analizo podatkov smo naredili s pomočjo programa Statistica 6.0 (Stat Soft Inc.).

REZULTATI

Bolniki in zdravljenje

V končno analizo smo zajeli 123 bolnikov. V hlajeni skupini je 49 bolnikov, ki so bili v obdobju med 27.9.2003 in 28.4.2005 zdravljeni na CIIM z nadzorovano podhladitvijo po PSZ. V kontrolno skupino smo uvrstili 74 bolnikov, zdravljenih na CIIM med 1.1.2001 in 31.12.2003, pri katerih nadzorovana podhladitev ni bila uvedena.

Temeljne značilnosti bolnikov

Primerjali smo temeljne značilnosti bolnikov in ugotovili, da sta podhlajena in kontrolna skupina statistično med seboj primerljivi (tabela 3). Mejo statistične pomembnosti dosega le večji delež izvenbolnišničnih srčnih zastojev v podhlajeni skupini ($p = 0,049$).

Časovni intervali oživljanja

Primerjali smo časovne intervale oživljanja v podhlajeni in kontrolni skupini bolnikov (tabela 4). Skupini sta statistično primerljivi.

Nadzorovana podhladitev

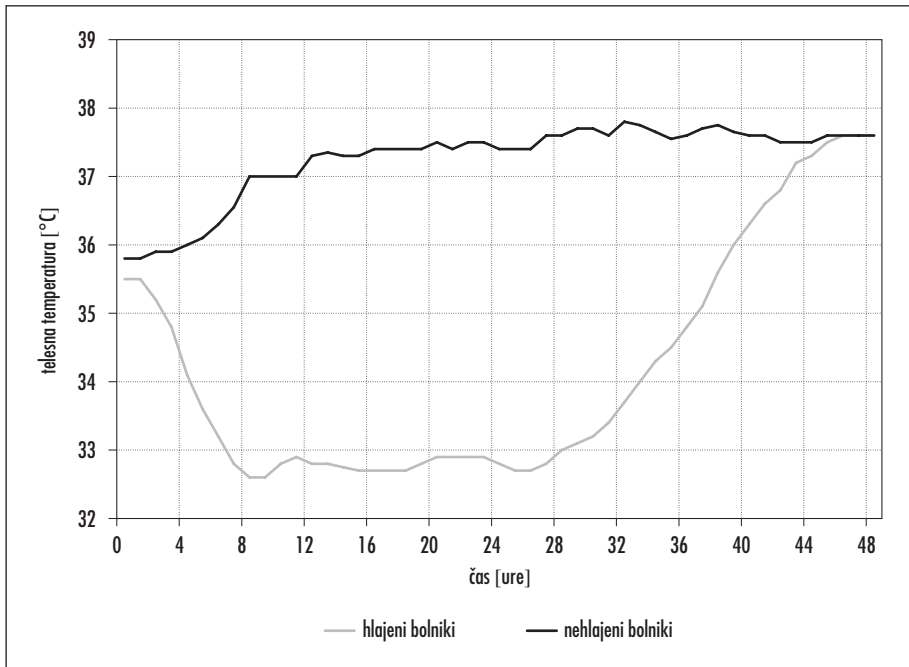
Primerjali smo telesno temperaturo pri hlajenih in nehlajenih bolnikih v prvih 48 urah po sprejemu (slika 1). V podhlajeni skupini je bila mediana vrednost časa od povrnitve spontanega obtoka krvi do začetka hlajenja 115 minut (65–180). Mediana od začetka

Tabela 3. Temeljne značilnosti bolnikov in zdravljenja. † Mediana (spodnja in zgornja kvartila). ‡ Za primerjave zveznih spremenljivk smo uporabili Studentov t-test, za nezvezne spremenljivke pa Pearsonov test hi-kvadrat.

Temeljne značilnosti	Hlajeni bolniki (n = 49)		Nehlajeni bolniki (n = 74)		p ‡
Starost (leta) †	60	(51–66)	62,5	(50–70)	0,56
Spremljajoče bolezni	število	(%)	število	(%)	
Sladkorna bolezen	8	(16)	18	(24)	0,290
Srčnožilna bolezen	23	(47)	46	(62)	0,103
Možganskožilna bolezen	6	(12)	6	(8)	0,462
NYHA razreda III ali IV	1	(2)	7	(9)	0,112
Arterijska hipertenzija	23	(47)	36	(49)	0,828
Hiperlipidemija	22	(45)	24	(32)	0,147
Ženski spol	12	(24)	14	(19)	0,51
Srčni zastoj in ožvljanje					
Vzrok PSZ					
Akutni koronarni sindrom	31	(63)	49	(66)	0,734
Ishemična bolezen srca	4	(8)	6	(8)	0,984
Neishemična bolezen srca	6	(12)	12	(16)	0,540
Neznani vzrok	8	(16)	7	(10)	0,281
Srčni zastoj pred pričami	47	(96)	73	(99)	0,257
Izvenbolnišnični srčni zastoj	41	(84)	50	(68)	0,049
Temeljni postopki ožvljanja	19	(39)	40	(54)	0,106
Začetni srčni ritem – pVF/pVT	47	(96)	73	(99)	0,269
Število defibrilacij †	3	(1–7)	3	(1–5)	0,510
Skupni odmerek adrenalina [mg] †	2	(0–4)	3	(0–4)	0,685
Predbolnišnično hlajenje	4	(8)	/	/	/
Ponovni PSZ	13	(27)	20	(27)	1
Tromboliza	5	(10)	7	(10)	1
PCI	23	(47)	35	(47)	1
Vitalni znaki ob sprejemu					
Temperatura [°C] †	35,3	(34,4–36)	35,7	(35–35,2)	0,231
Srednji arterijski tlak [mmHg] †	99	(84–112)	93	(79–106)	0,134
Frekvenca utripa [min ⁻¹] †	89	(70–102)	97	(76–110)	0,180
GCS †	3	(3–3)	3	(3–3)	0,546

Tabela 4. Časovni intervali ožvljanja. † Zapisane vrednosti so mediane intervalov v minutah (s spodnjo in zgornjo interkvartiljo). ‡ Za primerjave zveznih spremenljivk smo uporabili Studentov t-test.

Interval ožvljanja †	hlajeni bolniki (n = 49)	Nehlajeni bolniki (n = 74)	p ‡
PSZ – klic	1 (1–2,5)	1 (1–2)	0,179
PSZ – TPO	1 (1–2,5)	1 (1–1)	0,645
PSZ – prihod	7 (6–10)	9,5 (6–11,5)	0,274
PSZ – ALS	8 (6–11)	8 (2–11)	0,794
PSZ – ROSC	20 (13–25)	20 (12–28)	0,647



Slika 1. Primerjava telesnih temperatur pri hlajenih in nehajenih bolnikih. (Prikazane so mediane temperatur za prvih 48 ur po sprejemu na CIIM).

Tabela 5. Nevrološki izid in preživetje po 6 mesecih. † Ugoden nevrološki izid je opredeljen kot CPC 1 ali CPC 2. ‡ Najboljši nevrološki izid je opredeljen kot CPC 1. § Dvosmerne vrednosti p smo izračunali s Pearsonovim hi-kvadrat testom.

Izid	Hlajeni bolniki (n = 49)	Nehajeni bolniki (n = 70)	p §
	Število (%)	Število (%)	
Ugoden nevrološki izid †	25 (51)	21 (30)	0,0223
Najboljši nevrološki izid ‡	20 (41)	10 (14)	0,001
Smrt	20 (41)	42 (60)	0,0434

hlajenja do dosega ciljne temperature (34 °C) je bila 3 ure (2–4). Mediana intervala med dosegom ciljne temperature in koncem hlajenja je bila 24 ur (24–27). Mediana intervala med koncem hlajenja in dosegom temperature 36 °C je bila 7 ur (5–10).

Preživetje bolnikov in nevrološki izid

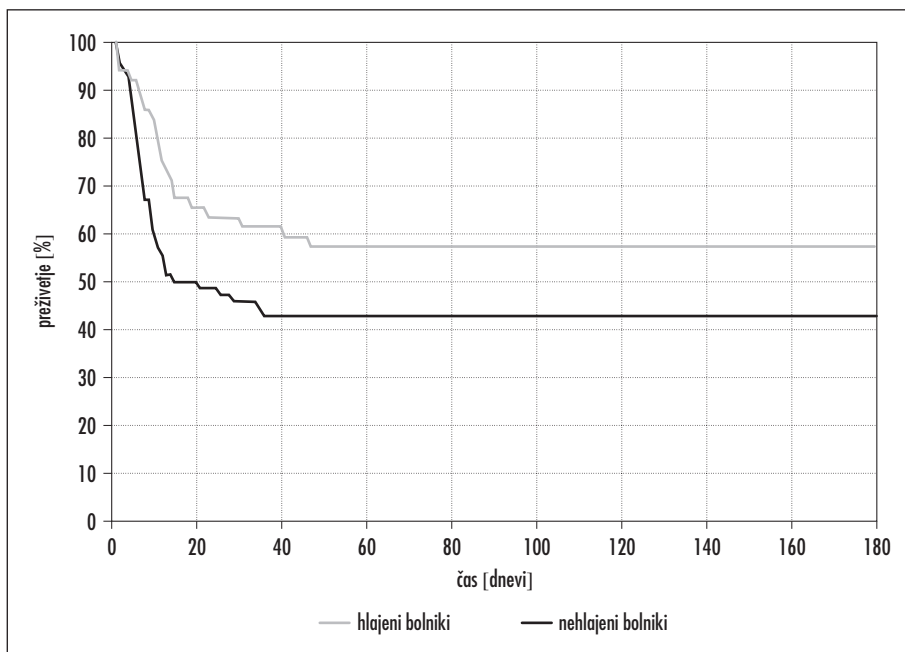
Primerjali smo preživetje (slika 2), ugoden in najboljši nevrološki izid pri hlajenih in nehajenih bolnikih po 6 mesecih (tabela 5). V hlajeni skupini je bil delež bolnikov z ugodnim ($p=0,0223$) in najboljšim ($p=0,001$)

nevrološkim izidom po šestih mesecih večji. V hlajeni skupini je bil delež umrlih bolnikov po šestih mesecih manjši ($p=0,0434$).

Primerjali smo nevrološko stanje v CPC hlajenih in nehajenih bolnikov, po 3 in po 7 dneh, ob odpustu iz CIIM, ob odpustu iz bolnišnice in pol leta po SZ (slika 3).

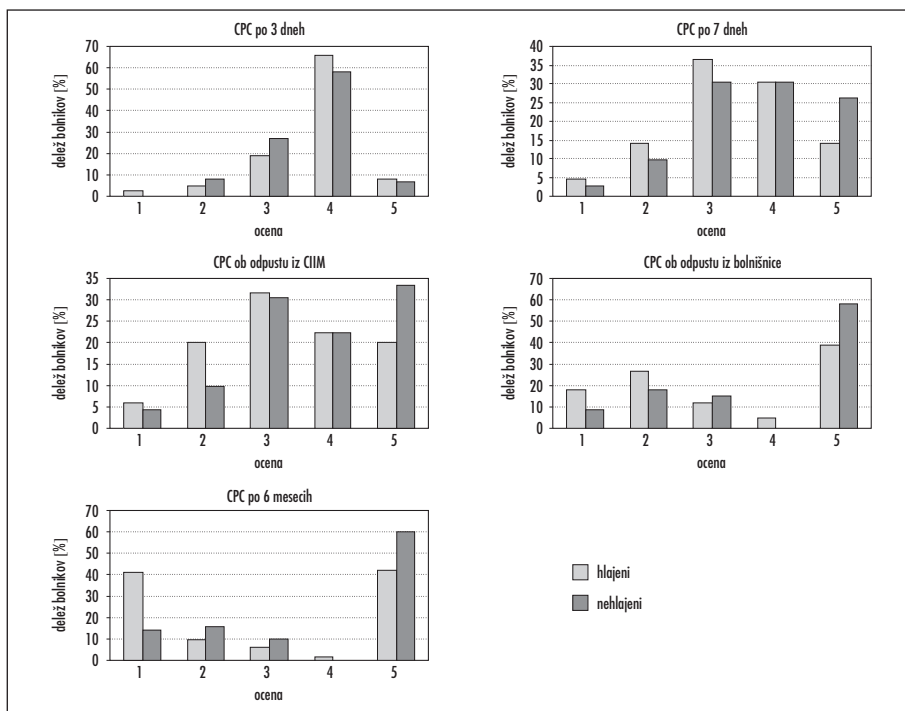
Zapleti zdravljenja

Primerjali smo pojavnost vsakega od zapletov zdravljenja v podhlajeni in kontrolni skupini bolnikov (tabela 6). V deležu posameznega zapleta zdravljenja med skupinama ni razlik.



Slika 2. Preživetje bolnikov v hlajeni in nehajeni skupini.

122



Slika 3. Primerjava nevrološkega stanja med hlajenimi in nehajenimi bolniki, merjenega s CPC. (Izid smo ocenjevali po 3 in po 7 dneh, ob odpustu iz CIM, ob odpustu iz bolnišnice in pol leta po SZ).

Tabela 6. Zapleti med zdravljenjem na CIIM. † Dvosmerne vrednosti p smo izračunali s Pearsonovim hi-kvadrat testom.

Zaplet	Hlajeni bolniki (n = 49)	Nehlajeni bolniki (n = 74)	p †
	število (%)	število (%)	
Pljučnica	43 (88)	60 (81)	0,27
Sepsa	5 (10)	5 (7)	0,51
Motnja srčnega ritma	22 (45)	42 (57)	0,16
Krvavitev	13 (27)	20 (27)	1
Akutna odpoved ledvic	6 (12)	6 (8)	0,41
Pljučni edem	2 (4)	4 (5)	0,78

Hitrost nevrološkega okrevanja

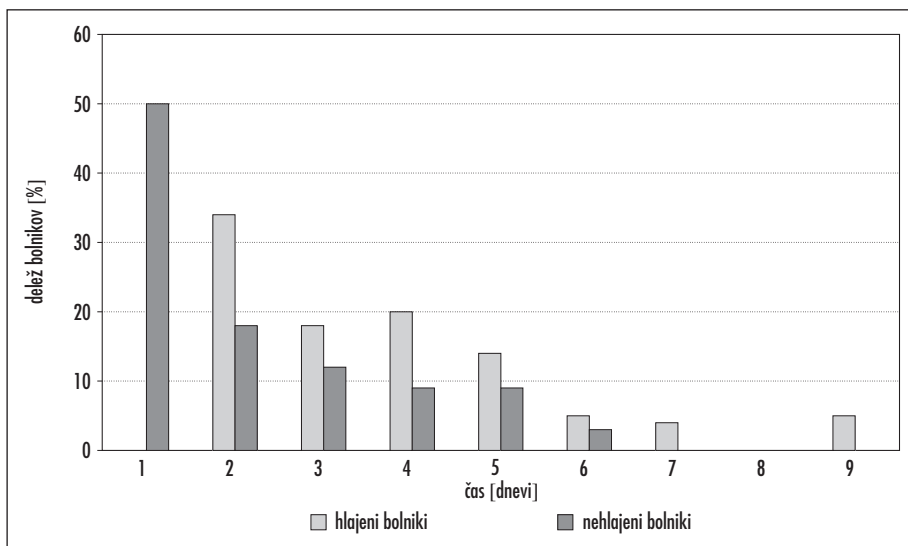
Primerjali smo čas do ukinitve sedacije, čas do odzivnosti, čas do smiselnega kontakta in trajanje zdravljenja na CIIM pri hlajenih in nehlajenih bolnikih (tabela 7). Pri podhlajenih so vsi časi daljši ($p < 0,05$). Izstopata zlasti čas do odzivnosti ($p = 0,0057$) in čas do smiselnega kontakta bolnika ($p = 0,00017$).

Pri bolnikih obeh skupin, ki so dosegli odzivnost in/ali smiselni kontakt, smo primerjali število bolnikov, ki so jo/ga dosegli na posamezen dan zdravljenja (slika 4, slika 5).

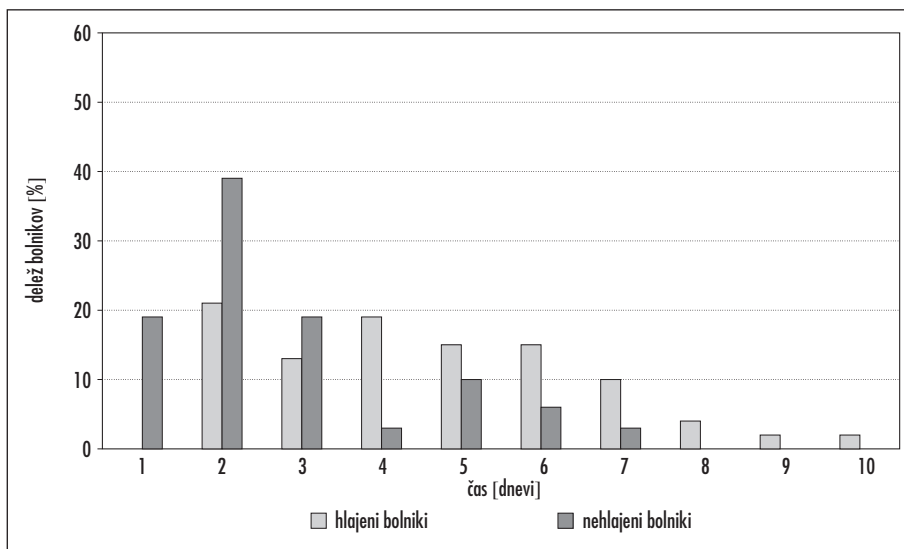
Pri bolnikih, ki so nevrološko okrevali je bil čas do povrnitve odzivnosti krajši od tri dni pri 79% nehlajenih in 53% hlajenih ($p = 0,03$, dvosmerni Pearsonov hi-kvadrat test). Čas do smiselnega kontakta je bil krajši od tri dni pri

Tabela 7. Sedacija, odzivnost, smiselni kontakt, trajanje CIIM. † Zapisane vrednosti so mediane intervalov v dnevih (s spodnjo in zgornjo kvartiljo). ‡ Za primerjave zveznih spremenljivk smo uporabili Studentov t-test.

Intervali †	Hlajeni bolniki	Nehlajeni bolniki	p †
PSZ – ukinitve sedacije	2 (2–3)	1,5 (0–2,5)	0,01
PSZ – odzivnost	3 (2–4)	1,5 (1–3)	0,0057
PSZ – smiselni kontakt	4,5 (3,5–6)	2 (1–3)	0,00017
PSZ – odpust CIIM	8 (6–12)	6 (4–10)	0,048



Slika 4. Odzivnost bolnikov po dnevih. (Za odzivnost smo šteli stanje zavesti, ko je možen vsaj minimalen nerefleksen odziv na dražljaj).



Slika 5. Čas bolnikov do smiselnega kontakta po dnevih. (Smiselni kontakt smo definirali kot zmožnost bolnika, da razume in se odzove na preprosto besedno navodilo).

72 % nehajenih in 23 % hlajenih bolnikov ($p=0,001$, dvosmerni Pearsonov hi-kvadrat test).

trije bolniki po začetku oživljanja defibrilirani, smo jih vključili v raziskavo. V končno analizo smo zajeli 123 bolnikov, 49 iz podhlajene in 74 iz kontrolne skupine.

RAZPRAVLJANJE

Značilnosti bolnikov in zdravljenja

V raziskavo smo vključili vseh 51 bolnikov, ki so se zdravili na CIIM z nadzorovano podhladitvijo po PSZ. Od teh smo dva bolnika izključili iz raziskave. Pri prvem je bilo hlajenje zaradi suma na možgansko krvavitev prekinjeno po 1 uri, še v normotermnem območju. Popis drugega bolnika je bil zaradi sodnega postopka nedosegljiv. V kontrolno skupino smo uvrstili 77 bolnikov, zdravljenih na CIIM zaradi PSZ v obdobju pred uvedbo nadzorovane podhladitve. V arhivu so manjkali popisi treh bolnikov te skupine, zato smo jih naknadno izključili iz raziskave. Menimo, da so vsi manjkajoči podatki naključno porazdeljeni, zato na rezultate statistične analize ne vplivajo. Med vključitvenimi kriteriji je tudi začetni srčni ritem pVT/VF. Kljub temu sta bila podhlajena dva bolnika, pri katerih po podatkih o NMP ni jasno, ali je šlo za asistolijo ali VF z nizko amplitudo. Podobnega bolnika najdemo v kontrolni skupini. Ker so bili vsi

Zaradi mednarodnih priporočil je nadzorovana podhladitev od 1. 1. 2004 na CIIM sprejeta za standardno metodo zdravljenja bolnikov po PSZ, z začetnim ritmom pVT/VF. Ker so odtlej hlajeni vsi ustrezni bolniki (tabela 1), smo lahko uporabili le historično kontrolno skupino bolnikov in raziskavo izvedli retrospektivno. Dobljeni rezultati so zato lahko manj zanesljivi kot pri primerljivih prospektivnih raziskavah (7, 8). Kljub temu menimo, da časovna odmaknjenost skupin bolnikov ni tako velika, da bi bistveno vplivala na kakovost rezultatov. Način zdravljenja se za celotno raziskovano obdobje (razen vpeljave nadzorovane podhladitve) ni spremenil. S primerjavo temeljnih značilnosti bolnikov in zdravljenja smo dokazali veliko ujemanje podhlajene in kontrolne skupine.

Skupini se ne razlikujeta po nobeni od temeljnih značilnosti. Izjema je le manjši delež znotrajbolnišničnih srčnih zastojev v hlajeni skupini (16,3 % v primerjavi z 32,4 % v kontrolni skupini, $p=0,049$). Za srčne zastoje znotraj bolnišnice smo šteli vse zastoje, ki so se zgodili v zdravstveni ustanovi ali v reševalnem vozilu, vendar le, če je bila možna takojšnja

defibrilacija. Pri bolnikih s srčnim zastojem v bolnišnici smo po pričakovanih ugotovili večji delež spremljajočih boleznih in krajše intervale oživljanja kot pri bolnikih z izvenbolnišničnim srčnim zastojem. Kljub manjšemu deležu znotrajbolnišničnih srčnih zastojev v hlajeni skupini nismo ugotovili razlik glede spremljajočih boleznih in dolžini intervalov oživljanja med skupinama. Pri srčnih zastojih znotraj bolnišnice smo domnevali, da so bili temeljni postopki oživljanja (pravilno) izvedeni. Podobno kot delež znotrajbolnišničnih srčnih zastojev je zato manjši tudi delež izvedenih TPO v hlajeni skupini, ki pa ne dosega statistične pomembnosti ($p=0,106$).

Delež bolnikov z opravljeno trombolizo je med skupinama povsem primerljiv (v vsaki je 10%). Isto lahko trdimo za urgentno PCI (47% pri obeh skupinah). To dobro potrjuje domnevo, da se kljub časovni razmaknjenosti skupin način zdravljenja ni bistveno spremenil. Tuja primerljiva raziskava (8) navaja precej večji delež bolnikov, zdravljenih s trombolizo (19%). To je najverjetneje posledica dejstva, da je naše proučevano obdobje pet let za obdobjem iz tuje raziskave. Medtem je namreč urgentna PCI večinoma nadomestila zdravljenje s trombolizo (23).

Kakovost verige preživetja, ki jo izrisuje naša raziskava, se je izkazala kot le delno primerljiva s tistimi iz tujih raziskav (7, 8). TPO kot najpomembnejšega člana verige preživetja je bilo deležnih 38,8% hlajenih in 54,1% nehlajenih bolnikov. S tem krepko zaostajamo za podatki iz obeh tujih raziskav (med 43 in 71%), saj so v naše deleže zajeti tudi srčni zastoji znotraj bolnišnice, ki imajo pravilno izvedene TPO. Časovni intervali oživljanja so povsem primerljivi s tujimi. V trajanju intervala od srčnega zastoja do povrnitve spontanega obtoka krvi (pri obeh skupinah znaša 20 minut), ki je najpomembnejši časovni interval oživljanja, celo nekoliko prekašamo podatke iz tujih raziskav (21 in 26,5 minut). Verjetno je vzrok v vključenih znotrajbolnišničnih srčnih zastojih.

Temperaturna krivulja kaže, da so bile hitrost, globina in trajanje podhladitve primerljive s tujimi podatki (8). Učinkovitost zdravljenja je tem večja, čim hitreje začnemo po srčnem zastojem podhlajati (15). V našo študijo so vključeni 4 bolniki (8,2%), ki so bili

hlajeni že pred sprejemom v bolnišnico. S tesnejšim sodelovanjem z reševalno službo bi lahko delež predbolnišnično hlajenih bolnikov še precej povečali.

Preživetje bolnikov in nevrološki izid

Za ugotavljanje dolgoročnega nevrološkega izida smo vsaj pol leta po srčnem zastojem opravili strukturiran razgovor z vsemi bolniki in/ali njihovimi svojci, ki so preživel vsaj do odpusta iz bolnišnice. Govorili smo z 32 bolniki in/ali njihovimi svojci iz hlajene skupine in z 29 bolniki in/ali njihovimi svojci iz kontrolne skupine. Uspelo nam je poklicati vse ustrezne bolnike in/ali njihove svojce iz hlajene skupine. V kontrolni skupini pa smo izgubili sled za štirimi bolniki, zato manjkajo pri izračunu dolgoročnega nevrološkega izida in preživetja.

Delež bolnikov z ugodnim nevrološkim izidom (CPC 1, CPC 2) 6 mesecev po srčnem zastojem znaša v hlajeni skupini 51%, v kontrolni skupini pa 30% ($p=0,02$). Za preprečitev enega dodatnega neugodnega nevrološkega izida bi torej morali hladiti 5 bolnikov. V tuji primerljivi raziskavi so ugotovili ugoden nevrološki izid po 6 mesecih pri 55% hlajenih bolnikov in 39% nehlajenih bolnikov (8).

Če bi kot bolnike z ugodnim nevrološkim izidom 6 mesecev po srčnem zastojem šteli zgolj tiste v CPC 1, je učinkovitost nadzorovane podhladitve še večja. V hlajeni skupini je takih bolnikov kar 41% v primerjavi s 14% v kontrolni skupini ($p=0,001$).

Delež umrlih bolnikov 6 mesecev po srčnem zastojem je v hlajeni skupini 40,8%, v kontrolni skupini pa 60% ($p=0,04$). Za preprečitev enega dodatnega smrtnega izida bi morali hladiti 5 bolnikov. V tuji primerljivi raziskavi je delež umrlih bolnikov po 6 mesecih 41% v hlajeni skupini in 55% v kontrolni skupini (8).

Ugotavljanje nevrološkega izida bi v naši raziskavi utegnilo biti manj zanesljivo kot v tujih raziskavah s prospektivnim spremljanjem bolnikov (7, 8). Kljub temu menimo, da smo tudi ob nekoliko pomanjkljivih (a edinih izvedljivih) inštrumentih zbiranja nevroloških podatkov o bolniku (strukturiran telefonski intervju, odpustnice, temperaturni listi, sestra poročila, fizioterapevtske in psihološke

ocene) lahko natančno določili nevrološki izid bolnikov. Petstopenjska lestvica CPC namreč predstavlja razmeroma grobo oceno nevrološkega stanja z izrazitimi prehodi med posameznimi kategorijami.

Zapleti zdravljenja

Pojavnost vsakega od zapletov zdravljenja je bila primerljiva med hlajeno in kontrolno skupino. V hlajeni skupini smo ugotovili minimalno večji delež okužb, v kontrolni skupini pa minimalno večjo pojavnost motenj ritma. Vendar so razlike med skupinama daleč od praga statistične pomembnosti.

Ugotavljamo, da zdravljenje z nadzorovano podhladitvijo ni povzročilo povečanja deleža kateregakoli od zapletov zdravljenja, kar se sklada z ugotovitvami v tuji literaturi (15). Nadzorovana podhladitev je pri nas torej dobro vpeljana metoda in jo lahko, glede na izsledke naše raziskave, varno nadaljujemo.

V primerjavi s tujimi raziskavami smo zabeležili veliko večji delež pljučnic pri bolnikih v obeh opazovanih skupinah (pri nas 81 in 88 %, v literaturi 29 in 37 %) (7, 8). Razlogov za tako veliko odstopanje je več. Prvič, diagnostični kriteriji, ki smo jih uporabili, so postavljeni za ugotavljanje delovne diagnoze pljučnice pri kritično bolnih. Pri teh je hiter začetek zdravljenja pomembnejši od natančnega dokazovanja, saj je bolnik življenjsko ogrožen. Drugič, nekateri sicer nujni kriteriji za dokaz pljučnice so pri kritično bolnih po srčnem zastoju pogosto nediagnosticski (RTG slika) ali težje izvedljivi (bronhoskopska diagnostika). Zelo verjeten vzrok so tudi slabi prostorski in kadrovski pogoji na CIIM, ki so daleč od evropskih normativov.

Hitrost nevrološkega okrevanja

Z raziskavo smo potrdili klinično opažanje, da bolniki, ki so hlajeni po PSZ, nevrološko napredujejo počasneje kot nehajeni bolniki. Časovni interval od srčnega zastoja do odzivnosti je pri hlajenih bolnikih za 1,5 dneva daljši kot pri nehajenih ($p < 0,01$). Časovni interval od srčnega zastoja do smiselnega kontakta bolnika pa je pri hlajenih bolnikih daljši za 2,5 dneva ($p < 0,001$).

Kadar nezavesten bolnik tudi po sedmem dnevu zdravljenja na CIIM ne kaže znakov nevrološkega napredka, se odločijo za opustitev aktivnega zdravljenja (24). Večina nezavestnih bolnikov se namreč zbudi že v prvih treh dneh po srčnem zastoju, stanje brez nevrološkega napredka na sedmi dan zdravljenja pa naj bi imelo 100 % napovedno vrednost za trajno vegetativno stanje. V naši raziskavi se je v prvih treh dneh zbudilo 53 % hlajenih bolnikov in kar 79 % nehajenih bolnikov ($p = 0,03$). Dva hlajena bolnika sta se prebudila šele deveti dan, v kontrolni skupini pa se je zadnji bolnik prebudil šesti dan. Smiselni kontakt je v prvih treh dneh doseglo 23 % hlajenih bolnikov in kar 72 % nehajenih bolnikov ($p = 0,001$). Po en hlajen bolnik je dosegel smiselni kontakt deveti oziroma deseti dan, v kontrolni skupini pa je zadnji bolnik dosegel smiselni kontakt sedmi dan.

Ugotovitev je zelo pomembna, saj ta (še neopisani) zamik pri prebujanju v hlajeni skupini svari pred prezgodnjim odločanjem o prenehanju aktivnega zdravljenja hlajenih bolnikov, ki ne kažejo znakov nevrološkega napredka.

Pričakovali bi, da se čas do odzivnosti in morebitnega smiselnega kontakta podaljša predvsem na račun trajanja sedacije bolnikov. Pri obeh skupinah bolnikov so bile uporabljene infuzije sedativov s kratko razpolovno dobo (propofol ($t_{1/2} = 1$ ura) in/ali midazolam ($t_{1/2} = 2$ uri)). Hlajeni bolniki so sedirani le za 0,5 dneva dlje kot nehajeni ($p = 0,01$). To pomeni, da mora na 1,5 dneva daljši čas do odzivnosti in kar 2,5 dneva daljši čas do smiselnega kontakta pri hlajeni skupini poleg daljše sedacije vplivati dodaten, še neopisan mehanizem. Zamik pri času do odzivnosti in do smiselnega kontakta bi lahko razložili s spremenjeno farmakokinetiko sedativov pri podhladitvi. Pri bolnikih po travmatski poškodbi možganov se tako med blago podhladitvijo (32–34 °C) koncentracija sedativa ob stalni infuziji (dokazano le za midazolam, za propofol ni podatkov) veča in se prične manjšati šele, ko je bolnik ogret nad 35 °C telesne temperature (25).

Večkratni porast koncentracije midazolama v serumu med podhladitvijo bi lahko poleg zamika pri času do smiselnega kontakta imel še druge klinične posledice. Povzročil

bi lahko hemodinamsko nestabilnost ali spremembe v metabolizmu sočasnih zdravil (26). V naši raziskavi nismo opazili povečane pojavnosti takih zapletov. Omeniti pa je treba dva dni daljšo ležalno dobo pri hlajenih bolnikih v primerjavi z nehlajenimi ($p = 0,05$). To razlagamo predvsem s podaljšanim časom do odzivnosti oziroma do smiselne kontakta v tej skupini bolnikov.

ZAKLJUČKI

Izsledki naše raziskave potrjujejo vse hipoteze. Nadzorovana podhladitev izboljšuje preživetje in nevrološki izid po PSZ pri bolnikih, zdravljenih na CIIM, ob tem pa ne poveča pojavnosti zapletov pri teh bolnikih. Pri bolnikih, ki se jim stanje zavesti med zdravljenjem na CIIM izboljša, je nevrološko okrevanje počasnejše, če so zdravljeni z nadzorovano podhladitvijo.

Naša raziskava je potrdila, da nadzorovana podhladitev deluje tudi ob posebnostih našega okolja in da je dobro implementirana. Na 5 zdravljenih je v hlajeni skupini preživel še en bolnik več (NNT = 5). Še zgovornejši so rezultati pri primerjavi deležev bolnikov z najboljšim nevrološkim izidom (CPC 1). Zaradi zdravljenja s podhladitvijo je izmed 49 bolnikov najboljši možni nevrološki izid doseglo več kot 10 dodatnih bolnikov (NNT = 4). Raziskava je potrdila varnost nove metode tudi v naših razmerah, saj med obema skupinama bolnikov ni bilo razlik pri deležu vsakega od opisanih zapletov.

Prepričljivi rezultati naše in tujih raziskav terjajo čimprejšnjo vključitev zdravljenja

z nadzorovano podhladitvijo v shemo dodatnih postopkov oživljanja. Pri nas kot tudi drugod po svetu se po PSZ z nadzorovano podhladitvijo še vedno zdravi bistveno premalo bolnikov (27). Na CIIM, ki pokriva regijo velikosti 400.000 ljudi, je z nadzorovano podhladitvijo zdravljenih okoli 50 ljudi na leto. Med temi samo na račun podhladitve na leto preživi približno 10 ljudi več (NNT = 5). To pomeni, da bi lahko v Sloveniji rešili nekaj deset (morda celo 50) bolnikov po PSZ, z začetnim ritmom pVT/VF, če bi novo metodo uporabljali dosledno in povsod. Spodbudnost naših in tujih ugotovitev zahteva nadaljnje raziskovanje zdravljenja z nadzorovano podhladitvijo tudi pri bolnikih z drugimi začetnimi ritmi zastoja srca.

Počasnejše nevrološko okrevanje hlajenih bolnikov je najdba naše raziskave, ki v literaturi doslej še ni bila opisana. S tem se odpira dvom o pravilnosti odtegnitve aktivnega zdravljenja pri hlajenih bolnikih, ki ne kažejo nevrološkega napredka do sedmega dne po srčnem zastoju. Na podlagi naših izsledkov so na CIIM že spremenili klinično prakso in nacionalne smernice. Hlajene bolnike sedaj aktivno zdravijo najmanj deset dni.

ZAHVALA

Najprej zahvala somentorju as. dr. Tomu Ploju, za odličen uvod v raziskovanje in skrbno usmerjanje najinih naporov. Hvala tudi mentorju prof. dr. Marku Noču, ker nama je omogočil to raziskavo. Za vso pomoč pri izvedbi naloge hvala tudi osebju CIIM.

LITERATURA

1. Tadel S, Horvat M, Noc M. Treatment of out-of-hospital cardiac arrest in Ljubljana: outcome report according to the 'Utstein' style. *Resuscitation* 1998; 38 (3): 169-76.
2. de Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30 (6): 1500-5.
3. Vencelj B, Demsar M, Mohor M, et al. For whom the bell tolls? *Resuscitation* 2004; 61 (3): 365-6.
4. Eisenberg MS, Horwood BT, Cummins RO, et al. Cardiac arrest and resuscitation: a tale of 29 cities. *Ann Emerg Med* 1990; 19 (2): 179-86.
5. Herlitz J, Bahr J, Fischer M, et al. Resuscitation in Europe: a tale of five European regions. *Resuscitation* 1999; 41 (2): 121-31.
7. 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): 557-63.
8. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002; 346 (8): 549-56. Erratum in: *N Engl J Med* 2002; 346 (22): 1756.
9. Busto R, Dietrich WD, Globus MY, et al. Small differences in intracerebral brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987; 7 (6): 729-38.

10. Yanagawa Y, Ishihara S, Norio H, et al. Preliminary clinical outcome study of mild resuscitative hypothermia after out-of-hospital cardiopulmonary arrest. *Resuscitation* 1998; 39 (1-2): 61-6.
11. Bernard SA, Jones BM, Horne MK. Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 1997; 30 (2): 146-53.
12. Kataoka K, Yanase H, Dempsey RJ, et al. Apoptosis. DNA destroyers.: Mild hypothermia – a revived countermeasure against ischemic neuronal damages.: Moderate hypothermia reduces posts ischemic edema development and leukotriene production.: The importance of brain temperature in alterations of the blood-brain barrier following cerebral ischemia. *Neuropathol Exp Neurol* 2001; 412: 486-97.
13. Rosomoff HL, Holaday DA. Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia. *Am J Physiol* 1954; 179 (1): 85-8.
14. Boddicker KA, Zhang Y, Zimmerman MB, et al. Hypothermia improves defibrillation success and resuscitation outcomes from ventricular fibrillation. *Circulation* 2005; 111 (24): 3195-201.
15. Holzer M, Bernard SA, Hachimi-Idrissi S, et al. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care Med* 2005; 33 (2): 414-8.
16. Sessler DI. Complications and treatment of mild hypothermia. *Anesthesiology* 2001; 95 (2): 531-43. Rew.
17. Mallet ML. Pathophysiology of accidental hypothermia. *QJM* 2002; 95 (12): 775-85.
18. Danzl DF, Pozos RS. Accidental hypothermia. *N Engl J Med* 1994; 331 (26): 1756-60. Rew.
19. Nolan JP, Morley PT, Hoek TL, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advancement Life support Task Force of the International Liaison committee on Resuscitation. *Resuscitation* 2003; 57 (3): 231-5.
20. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975; 1 (7905): 480-4.
21. Granja C, Cabral G, Pinto AT, et al. Quality of life 6-months after cardiac arrest. *Resuscitation* 2002; 55 (1): 37-44.
22. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J* 1957; 2 (5): 200-15.
23. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26 (8): 804-47.
24. Noč M, Mohor M, Žmavc A, et al. Akutni koronarni sindrom. Priporočila za obravnavo v Sloveniji 2005.
25. Fukuoka N, Aibiki M, Tsukamoto T, et al. Biphasic concentration change during continuous midazolam administration in brain-injured patients undergoing therapeutic moderate hypothermia. *Resuscitation* 2004; 60 (2): 225-30.
26. Albrecht S, Ihmsen H, Hering W, et al. The effect of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65 (6): 630-9.
27. Abella BS, Zhao D, Alvarado J, et al. Intra-arrest cooling improves outcomes in a murine cardiac arrest model. *Circulation* 2004; 109 (22): 2786-91.

Prispelo 18.10.2005