



Přehledový článek | Review article

Terapeutická hypotermie po srdeční zástavě – 1. část. Mechanismus působení, způsoby chlazení a nežádoucí účinky

(Therapeutic hypothermia after cardiac arrest – Part 1: Mechanism of action, techniques of cooling, and adverse events)

Jiří Knot, Zuzana Moťovská

III. interní-kardiologická klinika, Kardiocentrum, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 8. 3. 2012

Přepřacován: 17. 5. 2012

Přijat: 19. 5. 2012

Publikován online: 13. 6. 2012

Klíčová slova:

Mírná terapeutická hypotermie

Srdeční zástava

Způsoby chlazení

SOUHRN

Mírná terapeutická hypotermie představuje účinnou neuroprotektivní léčbu pacientů po srdeční zástavě. Terapeutická hypotermie se doporučuje jako standardní resuscitační péče u pacientů po zástavě oběhu s fibrilací komor/komorovou tachykardií jako iniciálním rytmem. Mírná terapeutická hypotermie je snadno proveditelná, bez závažných nežádoucích účinků či komplikací spojených se zvýšením mortality. Cílem této první části přehledového článku o mírné terapeutické hypotermii je popsat mechanismus jejího působení, způsoby chlazení a nežádoucí příhody spojené s touto léčebnou metodou u pacientů po srdeční zástavě.

© 2012, ČKS. Published by Elsevier Urban and Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Úvod

V Evropě se incidence srdeční zástavy odhaduje v rozmezí 0,4–1 na 100 obyvatel za rok, což odpovídá zhruba 350 000–700 000 postiženým ročně [1]. Po zveřejnění dvou pilotních studií [2,3] v roce 2002 se začala mírná terapeutická hypotermie (mild therapeutic hypothermia – MTH) více využívat v rámci postresuscitační péče. Ten samý rok uvedla Pracovní skupina rozšířené neodkladné resuscitace International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) ve svých doporučeních, že dospělí pacienti v bezvědomí, u kterých byla obnovena spontánní cirkulace po mimonemocniční náhlé zástavě oběhu (OHCA), by měli být chlazení na 32–34 °C po dobu 12–24 hodin, pokud prvním zachyceným rytmem při resuscitaci byla fi-

brilace komor [4]. V roce 2005 začlenila American Heart Association (AHA) mírnou terapeutickou hypotermii do svých doporučení pro rozšířenou srdeční resuscitaci (advanced cardiac life support – ACLS) jako pozdní článek řetězu přežívání [5]. International Liaison Committee on Resuscitation navíc důrazně doporučuje mírnou terapeutickou hypotermii u kómatózních přeživších po srdeční zástavě ve svých posledních doporučeních z roku 2010 [6]. Současný dokument, který je konsensem pěti mezinárodních odborných společností intenzivní péče, obsahuje stejné doporučení [7]. Mírnou terapeutickou hypotermii doporučují rovněž české odborné společnosti [8].

První část přehledového článku o MTH se zaměřuje na popis mechanismů účinku této metody, na přehled způsobů chlazení a nežádoucích účinků spojených s touto terapeutickou metodou užívanou po srdeční zástavě (tabulka 1).

Adresa: MUDr. Jiří Knot, III. interní-kardiologická klinika, Kardiocentrum, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Ruská 87, 100 00 Praha 10, e-mail: knot@centrum.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2012.05.006

Historie terapeutické hypotermie

Terapeutické použití hypotermie má svou dlouhou historii. Již ve starověku Hippokrates zachraňoval raněné vojáky pomocí sněhu a ledu. V dobách Napoleona Bonaparte popsal chirurg Dominique Jean Larrey, že vojáci, kteří se zdržovali blíže ohni, přežívali méně než ti, kteří spali vzdáleni od zdroje tepla. První studie, která se věnovala terapeutické hypotermii u pacientů se závažným zraněním hlavy, byla publikována v roce 1945 [9]. První pokus o použití terapeutické hypotermie po srdeční zástavě u lidí byl popsán v padesátých letech, ale s nejistým přínosem [10,11]. Použití MTH jako nástroje na snížení kyslíkových nároků mozku a zlepšení neurologických výstupů bylo podpořeno studiemi na psech [12–14]. Po roce 1998 dále stoupal zájem o MTH a byly uskutečněny a publikovány první klinické studie o jejím použití u lidí po srdeční zástavě [15,16].

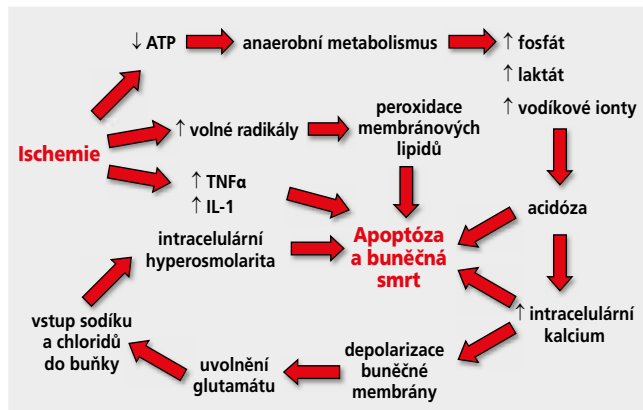
Mechanismus účinku

Mírná terapeutická hypotermie je dnes jednou z nejúčinnějších metod neuroprotektce. Porozumění mechanismům účinku, jimiž MTH zajišťuje neuroprotektci, nám umožní snáze pochopení indikací k této terapii (obr. 1).

Po srdeční zástavě se snižuje úroveň oxygenace tkání, a tím je zahájena ischemická kaskáda. Trvalé poškození neuronů nastává 5–10 minut po kompletní zástavě cirkulace [17].

Během ischemie dochází ke snižování koncentrace vysokoenergetických molekul jako například adenosintrifosfátu (ATP). Důsledkem tohoto snížení je změna metabolismu buňky z aerobního na anaerobní. Anaerobní glykolýza následně zvyšuje koncentraci intracelulárních fosfátů, laktátu a vodíkových iontů, což ústí v intra- i extracelulární acidózu. Acidóza pak zvyšuje průnik kalcia do buňky. Acidóza a vysoké hodnoty intracelulárního kalcia poté stimulují apoptózu a vedou k buněčné smrti [18].

Koncentrace intracelulárního kalcia roste [19]. Kalcium vstupuje do buňky jak napětově, tak kalciovými kanály řízenými ligandem [20]. Během ischemie dochází k dysfunkci ATP dependentní Na/K pumpy a ATP dependentních kalciových, sodíkových a draslíkových kanálů, což dále



Obr. 1 – Mechanismy, kterými vede ischemie ke smrti neuronů. ATP – adenosintrifosfát; IL-1 – interleukin 1; TNFα – tumor necrosis factor alfa.

snižuje výstup vápníku z buňky a vede k dalšímu nárůstu jeho intracelulární koncentrace. Příliv kalcia vede k depolarizaci buněčné membrány a extracelulárnímu uvolnění excitačních neurotransmiterů, zejména glutamátu, který trvale aktivuje kyanát/AMPA a N-methyl-D-aspartátové receptory [21]. Aktivací těchto receptorů dochází ke vstupu sodíku a chloridů do buňky, a tak ke vzniku intracelulární hyperosmolarity. Nárůst osmolarity je příčinou intracelulárního influxu vody, který nakonec vede k intracelulárnímu edému a smrti neuronu [22].

Ischemie s následnou reperfuzí generuje vysoké množství volných kyslíkových radikálů jako peroxid vodíku, superoxid a peroxynitrát. Tyto molekuly způsobují peroxidaci buněčných membrán, a tím hrají během ischemického poškození mozku důležitou roli [23]. Během ischemie dochází rovněž ke zvýšené produkci prozánětlivých působků, jakými jsou tumor necrosis factor alfa (TNFα) a interleukin 1 [24].

Mírná terapeutická hypotermie snižuje cerebrální metabolický obrát pro kyslík o 6–10 % na každé snížení tělesné teploty o 1 °C [25]. Hypotermie díky snížení produkce laktátu a dalších zplodin anaerobního metabolismu snižuje buněčnou acidózu [26] a významně snižuje i extracelulární koncentrace excitačních neurotransmiterů včetně dopaminu a glutamátu [27]. Uvolňování těchto neurotransmiterů závisí na teplotě [28]. Produkce volných kyslíkových radikálů spojená s oxidačním poškozením se zmírňuje při snižující se teplotě [29] a hypotermie rovněž oddaluje vyplavení prozánětlivých cytokinů do periferní krve [30].

Zahájení MTH, délka jejího trvání a způsoby chlazení

Zahájení. Mírnou terapeutickou hypotermii je možno rozdělit na tři fáze: navození hypotermie, její udržování a zahřívání. Vliv načasování začátku MTH u pacientů po srdeční zástavě zůstává nejasný. Experimentální data sice naznačují, že by MTH měla být zahájena co nejdříve [31–33], ale dosavadní pokusy o zahájení MTH v přednemocničním prostředí neměly žádný vliv na neurologické výsledky pacientů [34]. Dvě prospektivní klinické studie, kdy bylo hypotermie dosaženo do dvou hodin [3], resp. do mediánu osm hodin (variáční koeficient 4–16 hodin) [2] po obnovení spontánní cirkulace (return of spontaneous circulation – ROSC) krevního oběhu, ukázaly lepší výsledky u pacientů léčených hypotermií než u pacientů léčených při normální teplotě.

Přednemocniční chlazení v porovnání s nemocničním bylo předmětem randomizované studie provedené Bernardem a spol. [35]. Do této studie byli zařazeni pacienti s fibrilací komor jako iniciálním rytmem, u nichž došlo k ROSC (n = 234). Nemocným z první větve této studie byly podány dva litry ledové vychlazeného Ringerova roztoku záchrannou službou, zatímco pacienti z druhé větve byli stejnou metodou chlazení až v nemocnici. Mezi těmito studijními větvemi nebyl pozorován statisticky signifikantní rozdíl v příznivém neurologickém výsledku při propuštění (47,5 % v předhospitalizačně chlazené skupině a 52,6 % u skupiny chlazené až během hospitalizace). Ve studii Kima a spol. [36] bylo 63 pacientů randomizováno do větve, které byla v přednemocniční péči podána

Tabulka 1 – Randomizované kontrolované studie věnované mírné terapeutické hypotermii po srdeční zástavě

Studie	Počet pacientů	Mechanismus chlazení	Iniciální srdeční rytmus	Cílová teplota	Přežívání (hypotermie vs. kontrolní skupina)	Příznivé neurologické výsledky (hypotermie vs. kontrolní skupina)
HACA Study Group [2]	136 vs. 137	Vnější	Fibrilace komor/ komorová tachykardie	32–34 °C po dobu 24 hodin	59 % vs. 45 % po 6 měsících $p = 0,02$	CPC 1–2 55 % vs. 39 % po 6 měsících $p = 0,009$
Bernard [3]	43 vs. 34	Vnější	Fibrilace komor	33 °C po dobu 12 hodin	49 % vs. 32 % při propuštění	CPC 1–2 49 % vs. 26 % při propuštění $p = 0,046$
Kim [36]	63 vs. 62	Ledová intravenózní infuze	Všechny rytmy	33 °C po dobu 24 hodin	33 % vs. 29 % při propuštění	
Castrén PRINCE trial [37]	93 vs. 101	Intranasální chladicí systém	Všechny rytmy	Neznámo	44 % vs. 31 % při propuštění 56 % vs. 30 % Do 10 min od CPR $p = 0,04$	34 % vs. 21 % při propuštění 43 % vs. 18 % Do 10 min od CPR $p = 0,03$

CPC – Cerebral Performance Categories; KPR – kardiopulmonální resuscitace.

infuze 500–2 000 ml fyziologického roztoku o teplotě 4 °C, zatímco druhá větev studie čítající 62 pacientů byla v rámci přednemocniční péče ponechána bez intravenózního chlazení. Chlazení v terénu nebylo spojeno se zvýšeným počtem komplikací jako např. plicním edémem, ale mezi oběma skupinami nebyl ani signifikantní rozdíl v přežívání. Tato studie byla navíc limitována krátkými časy transportu a chybějícími daty o tělesných teplotách.

Castrén a spol. provedli studii zaměřenou na chlazení během srdeční zástavy. Pacienti, kteří přežili OHCA, byli randomizováni do větve, jež byla během resuscitace léčena intranasálním chlazením (93 pacientů), a do větve léčené standardně bez chlazení (101 pacientů). Po obnovení spontánní cirkulace se u větve chlazené během resuscitace pokračovalo v transnasálním chlazení, zatímco u druhé větve byla MTH zahájena až během hospitalizace a trvala 24 hodin. Doba dosažení cílové teploty 34 °C byla kratší u větve léčené intranasálním chlazením pouze pro tympanickou teplotu (102 minut u transnasálně chlazené skupiny versus 282 minut u kontrolní skupiny, $p = 0,03$), zatímco pro teplotu tělesného jádra se významně nelišila (155 versus 284 minut, $p = 0,13$). Zároveň i neurologické výsledky (Cerebral Performance Categories [CPC] skóre 1–2 při propuštění: 34 % u intranasálně chlazené skupiny a 21 % u kontrolní skupiny) a celkové přežívání (44 % versus 31 %) byly u obou skupin bez rozdílu [37].

Trvání. Optimální doba chlazení nesmí být kratší než 12 hodin a neměla by trvat déle než 24 hodin. Ve studiích s pacienty po OHCA a s fibrilací komor jako iniciálním rytmem byla hypotermie udržována po dobu 12 [3] až 24 [2] hodin. Ve většině ostatních studií byla hypotermie rovněž udržována 24 hodin. Delší trvání doposud nebylo u dospělých pacientů studováno, ale hypotermie trvající do 72 hodin byla bezpečně použita u novorozenců [38].

Zahřívání. Zahřívání může být dosaženo stejnými externími a interními zařízeními určenými ke kontrole teploty, které se používají při chlazení. Se zahříváním se většinou začíná po 24 hodinách mírné terapeutické hypotermie, a přestože doposud neexistuje jasný kon-

sensus týkající se rychlosti zahřívání, neměla by být vyšší než 0,25–0,5 °C za hodinu [39]. Během zahřívání je třeba se vyvarovat následné hypertermie. Mírná terapeutická hypotermie může vést ke zvýšené koncentraci sedativ, protože snižuje jejich clearance [40]. Proto by měl být neurologický stav hodnocen až 48–72 hodin po navození normální tělesné teploty.

Způsoby chlazení. U pacientů po OHCA jsou k dispozici invazivní i neinvazivní způsoby chlazení. Intravenózní infuze ledově vychlazených (4 °C) roztoků (30 ml/kg fyziologického nebo Ringerova roztoku) se ukázala jako dostatečná metoda k navození MTH v přednemocničních podmínkách [41,42]. Samotná infuze chlazených infuzních roztoků však není dostatečná k udržení MTH [43]. Stejný účinek v navození a udržení MTH mají sáčky s ledem umístěné v tříselech, axilách a okolo hlavy a krku nebo použití mokřých pokrývek a ventilátoru. Sáčky s ledem jsou levnou a jednoduše použitelnou metodou, která však nemá teplotní zpětnou vazbu, a může tak vést k přechlazení pacienta. Mezi další vnější chladicí metody patří chladicí přikrývky a chladicí podložky. Ty jsou sice závislé na vnějším zdroji energie, a proto hůře přenosné, dokáží však zajistit kontinuální zpětnou teplotní kontrolu. Obvyklá rychlost chlazení je do 1,2 °C za hodinu [44]. Chlazení pomocí peritoneální či pleurální laváže nebo laváže močového měchýře je možné, ale málo užívané. Endovaskulární chladicí systémy, které sestávají z endovaskulárních katetrů, ve kterých cirkuluje chladicí tekutina, jsou schopny dosáhnout rychlosti chlazení 1,5–4,5 °C za hodinu. Zavedení katetrů se děje cestou velkých žil s možnými nasedajícími tromboembolickými a infekčními komplikacemi.

Alternativou k celotělovému chlazení je mozková hypotermie. Umístěním hypotermických čepic okolo hlavy a krku může být snadno dosaženo tympanické teploty 34 °C do 60 minut. Studie PRINCE (The Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness) potvrdila bezpečnost a účinnost nasofaryngeálního chlazení. Tato metoda využívá zařízení, které cestou katetru vhání do nasofaryngu perfluor-



Obr. 2 – Pacient po srdeční zástavě chlazený pomocí chladicích sáčků, mokrých pokrývek a ventilátoru. Teplota je monitorována pomocí čidla zavedeného v močovém měchýři.

rouhlíkový aerosol, a tak zajišťuje přednostně chlazení mozku [37].

Tomte a spol. [45] srovnávali intravaskulární a povrchové způsoby chlazení u přeživších komatózních pacientů po srdeční zástavě ve své nerandomizované studii. Sto šedesát sedm konsekutivních pacientů bylo během pěti let zahrnuto do této studie. V této studii nebyl zjištěn významný rozdíl v přežívání s dobrými neurologickými funkcemi ani v době propuštění z nemocnice (38 % u povrchově chlazené skupiny versus 45 % u intravaskulárně chlazené skupiny), ani při šestiměsíčním sledování (39 % versus 45 %). Čas od srdeční zástavy k navození MTH byl stejný u obou srovnávaných metod (medián 273 min u povrchově chlazené skupiny, variační koeficient 158–330 min a 270 min u intravaskulárně chlazené skupiny, variační koeficient 190–360 min).

Teplota tělesného jádra pacientů je nejčastěji monitorována sondou v jícnu, močovém měchýři, rektu, pulmonální arterii nebo měřením tympanické teploty [46]. Během chlazení jsou pacienti nejčastěji sledováni užitím opioidů a benzodiazepinů a k eliminaci přirozené tělesné reakce na snížení tělesné teploty – **třesu** – se užívají neuromuskulární blokátory.

Na našich koronárních jednotkách používáme ledově vychlazený fyziologický roztok (30 ml/kg během prvních 30 minut), který je pacientovi podán během koronarografie nebo těsně po přijetí. Následně používáme chlazení pomocí matrací (systém Blanket-roll III), v případě jejich nedostupnosti chladicí sáčky okolo hlavy, krku, trupu a do třísel společně s mokrymi pokrývkami a ventilátorem (obr. 2). Před zahájením MTH jsou pacienti sedováni po-

mocí midazolamu a fentanylu a k zabránění třesu je navozena paralýza bolusovou aplikací pancuronie, která se opakuje každé čtyři hodiny. Tělesná teplota je kontinuálně měřena katetrem zavedeným do močového měchýře a MTH je udržována po dobu 24 hodin. Pacienti jsou poté zahříváni rychlostí 0,5 °C za hodinu. Sedace je ukončena, když teplota tělesného jádra stoupne nad 36 °C. Během následujících 72 hodin udržujeme tělesnou teplotu v normálním rozmezí a případnou hypertermii aktivně léčíme pomocí metamizolu a fyzikálního chlazení.

Nežádoucí účinky

Mezi nejčastěji dokumentované nežádoucí účinky MTH patří hypokalemie, hypomagnezemie, hypokalemie, arytmie, hypotenze, epileptický záchvat, hyperglykemie, koagulopatie a zvýšený výskyt pneumonie a sepse. **Hypokalemie** během MTH je způsobena influxem draslíku do buněk a zvýšenou diurézou. Pravidelné kontroly minerologramu jsou proto během MTH nezbytné. Na druhé straně intenzivní hrzení ztrát draslíku může vést k hyperkalemii během fáze zahřívání [47]. Mírná terapeutická hypotermie snižuje citlivost buněk k **inzulinu** a sekreci inzu-

ZAHÁJENÍ

Zahájit chlazení, jak jen je to možné.

Pokud není chlazení zahájeno během transportu infuzí ledově vychlazených (4 °C) roztoků (30 ml/kg fyziologického roztoku nebo Ringerova roztoku), měly by být podány hned po příjmu.

Koronarografie následovaná PCI by měla být vždy provedena u pacientů po srdeční zástavě se suspektní ischemií myokardu a zahájení MTH její provedení nesmí oddálit.



UDRŽOVÁNÍ

Použijte vnější nebo endovaskulární chladicí systémy.

Zaveďte zařízení monitorující teplotu:

teplotní čidlo do močového měchýře, rekta, jícnu nebo centrálního žilního katetru.

Monitorujte bilanci tekutin, koncentrace elektrolytů a dávkování léků.

Sledujte a upravujte glykémii.

Předcházejte infekci.

Kontrolujte hloubku sedace a předcházejte třesu.

Udržujte MTH v rozmezí 32–34 °C po 24 hodin.



ZAHŘÍVÁNÍ

Kontrolujte rychlost zahřívání (0,2–0,5 °C za hodinu).

Kontrolujte a předcházejte: hypoglykémii a elektrolytové dysbalanci, zejména hypokalemii.

Po zahřátí je nutno udržovat striktní normotermii, horečky je nutno předcházet.

Obr. 3 – Vývojový diagram MTH (upraveno dle Delhaye a spol. [52])

linu, což může vést k hyperglykemii [48]. Enzymy účastníci se koagulační kaskády mají během hypotermie nižší aktivitu. Je proto třeba aktivně pátrat po případném **krvácení**, a pokud se objeví, je indikací k ukončení hypotermie. Někteří autoři popisují zvýšenou incidenci arytmií během hypotermie [49]. Naproti podle randomizované studie Tiainen a spol. [50] léčba pomocí MTH (chlazení na 33 °C během 24 hodin po srdeční zástavě) nebyla spojena s vyšším výskytem klinicky významných arytmií (obr. 3).

Souvislost mezi nežádoucími účinky zaznamenanými během intenzivní péče o pacienty, kteří prodělali mimonemocniční srdeční zástavu ($n = 765$), a celkovou mortalitou byla zkoumána v prospektivní, observační, na datech z registrů založené multicentrické studii, do které se zapojilo celkem 22 nemocnic v Evropě a ve Spojených státech. V multivariačním modelu této studie byly se zvýšením mortality spojeny pouze trvalá hyperglykemie (odds ratio 2,3, 95% CI 1,6–3,6; $p < 0,001$) a záchvaty s nutností léčby antikonvulzivy (odds ratio 4,8, 95% CI 2,9–8,1; $p < 0,001$). Po invazivních procedurách (koronarografie, intravaskulární chladič systémy, intraaortální balonková kontrapulsace) byl zvýšen výskyt krvácení a sepse, ale ani jedna z těchto komplikací nebyla nezávisle spojena se zvýšením mortality (odds ratio 1,0, 95% CI 0,46–2,2; $p = 0,91$ a odds ratio 0,30, 95% CI 0,12–0,79, $p = 0,01$) [51].

Závěr

Mírná terapeutická hypotermie je účinnou neuroprotektivní terapií u pacientů po srdeční zástavě a je u těchto pacientů doporučována jako součást standardní resuscitační péče. Mírná terapeutická hypotermie je metodou snadno proveditelnou a není spojena se závažnými nežádoucími účinky a komplikacemi, které by měly vliv na mortalitu nemocných. Měla by být po srdeční zástavě zahájena co nejdříve. Mírnou terapeutickou hypotermii tedy doporučujeme u všech pacientů, kteří po srdeční zástavě, po níž bylo dosaženo ROSC, zůstávají v bezvědomí, a to bez ohledu na iničiální rytmus, abychom zvýšili šance na zotavení mozkových funkcí po ischemicko-reperfuzním poškození. Optimální trvání a cílová teplota budou snad známy po ukončení právě probíhajících studií věnujících se tomuto tématu.

Tato práce byla podpořena výzkumným projektem 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze UNCE204010.

Literatura

- [1] S. Sans, H. Kesteloot, D. Kromhout, The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe, Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe, *European Heart Journal* 18 (1997) 1231–1248.
- [2] The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group, Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest, *The New England Journal of Medicine* 346 (2002) 549–556.
- [3] S.A. Bernard, T.W. Gray, M.D. Buist, et al., Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia, *The New England Journal of Medicine* 346 (2002) 557–563.
- [4] J.P. Nolan, P.T. Morley, T.L. Hoek, R.W. Hickey, Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advancement Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation, *Resuscitation* 57 (2003) 231–235.
- [5] ECC Committee, Subcommittees and Task Forces of the American Heart Association, 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care, *Circulation* 112 (2005) IV1–203.
- [6] C.D. Deakin, L.J. Morrison, P.T. Morley, et al., Part 8: Advanced life support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations, *Resuscitation* 81 (Suppl 1) (2010) e93–e174.
- [7] M.E. Nunnally, R. Jaeschke, G.J. Bellingan, et al., Targeted temperature management in critical care: a report and recommendations from five professional societies, *Critical Care Medicine* 39 (2011) 1113–1125.
- [8] K. Cvachovec, V. Černý, P. Dostál, et al., Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP, Česká společnost intenzivní medicíny ČLS JEP, Společnost urgentní medicíny a medicíny katastrof ČLS JEP, Konsenzuální stanovisko k použití terapeutické hypotermie, *Anesteziologie a intenzivní medicína* 20 (2009) 221–224.
- [9] K.H. Polderman, Application of therapeutic hypothermia in the ICU: Opportunities and pitfalls of a promising treatment modality. Part 1: Indications and evidence, *Intensive Care Medicine* 30 (2004) 556–575.
- [10] D.W. Benson, G.R. Williams Jr., F.C. Spencer, A.J. Yates, The use of hypothermia after cardiac arrest, *Anesthesia & Analgesia* 38 (1959) 423–428.
- [11] G.R. Williams Jr., F.C. Spencer, The clinical use of hypothermia following cardiac arrest, *Annals of Surgery* 148 (1958) 462–468.
- [12] F. Sterz, P. Safar, S. Tisherman, et al., Mild hypothermic cardiopulmonary resuscitation improves outcome after prolonged cardiac arrest in dogs, *Critical Care Medicine* 19 (1991) 379–389.
- [13] V. Weinrauch, P. Safar, S. Tisherman, et al., Beneficial effect of mild hypothermia and detrimental effect of deep hypothermia after cardiac arrest in dogs, *Stroke* 23 (1992) 1454–1462.
- [14] K. Kuboyama, P. Safar, A. Radovsky, et al., Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study, *Critical Care Medicine* 21 (1993) 1348–1358.
- [15] Y. Yanagawa, S. Ishihara, H. Norio, et al., Preliminary clinical outcome study of mild resuscitative hypothermia after out-of-hospital cardiopulmonary arrest, *Resuscitation* 39 (1998) 61–66.
- [16] A. Zeiner, M. Holzer, F. Sterz, et al., Mild resuscitative hypothermia to improve neurological outcome after cardiac arrest. A clinical feasibility trial. *Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) Study Group, Stroke* 31 (2000) 86–94.
- [17] S. Bernard, Hypothermia after cardiac arrest: expanding the therapeutic scope, *Critical Care Medicine* 37 (2009) S227–S233.
- [18] J.C. Goodman, A.B. Valadka, S.P. Gopinath, et al., Extracellular lactate and glucose alterations in the brain after head injury measured by microdialysis, *Critical Care Medicine* 27 (1999) 1965–1973.
- [19] B.K. Siesjo, Historical overview. Calcium, ischemia, and death of brain cells, *Annals of the New York Academy of Sciences* 522 (1988) 638–661.
- [20] J.F. Zhang, A.D. Randall, P.T. Ellinor, et al., Distinctive pharmacology and kinetics of cloned neuronal Ca^{2+} channels and their possible counterparts in mammalian CNS neurons, *Neuropharmacology* 32 (1993) 1075–1088.
- [21] R.R. Leker, E. Shohami, Cerebral ischemia and trauma – different etiologies yet similar mechanisms: neuroprotective opportunities, *Brain Research. Brain Research Review* 39 (2002) 55–73.
- [22] F.P. González-Ibarra, J. Varon, E.G. Lopez-Meza, Therapeutic hypothermia: critical review of the molecular mechanisms of action, *Frontier Neurology* 2 (2011) 4.
- [23] O. Peters, T. Back, U. Lindauer, et al., Increased formation of reactive oxygen species after permanent and reversible middle cerebral artery occlusion in the rat, *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 18 (1998) 196–205.

- [24] J.E. Merrill, E.N. Benveniste, Cytokines in inflammatory brain lesions: helpful and harmful, *Trends in Neurosciences* 19 (1996) 331–338.
- [25] D.L. Small, P. Morley, A.M. Buchan, Biology of ischemic cerebral cell death, *Progress in cardiovascular diseases* 42 (1999) 185–207.
- [26] J.Y. Jiang, Y.M. Liang, Q.Z. Luo, C. Zhu, Effect of mild hypothermia on brain dialysate lactate after fluid percussion brain injury in rodents, *Neurosurgery* 54 (2004) 713–717 discussion 717–718.
- [27] C. Okuda, A. Saito, M. Miyazaki, K. Kuriyama, Alteration of the turnover of dopamine and 5-hydroxytryptamine in rat brain associated with hypothermia. *Pharmacology, Biochemistry, and Behaviour* 24 (1986) 79–83.
- [28] H. Ooboshi, S. Ibayashi, K. Takano, et al., Hypothermia inhibits ischemia-induced efflux of amino acids and neuronal damage in the hippocampus of aged rats. *Brain Research* 884 (2000) 23–30.
- [29] K.H. Polderman, I. Herold, Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods, *Critical Care Medicine* 37 (2009) 1101–1120.
- [30] A. Kimura, S. Sakurada, H. Ohkuni, et al., Moderate hypothermia delays proinflammatory cytokine production of human peripheral blood mononuclear cells. *Critical Care Medicine* 30 (2002) 1499–1502.
- [31] M.H. Weil, R.J. Gazmuri, Hypothermia after cardiac arrest, *Critical Care Medicine* 19 (1991) 315.
- [32] D. Zhao, B.S. Abella, D.G. Beiser, et al., Intra-arrest cooling with delayed reperfusion yields higher survival than earlier normothermic resuscitation in a mouse model of cardiac arrest, *Resuscitation* 2008;77:242–249.
- [33] X. Jia, M.A. Koenig, H.C. Shin, et al., Improving neurological outcomes post-cardiac arrest in a rat model: Immediate hypothermia and quantitative EEG monitoring. *Resuscitation* (76) 2008 431–442.
- [34] F.S. Taccone, K. Donadello, M. Beumier, S. Scolletta, When, where and how to initiate hypothermia after adult cardiac arrest, *Minerva Anestesiologica* 77 (2011) 927–933.
- [35] S.A. Bernard, K. Smith, P. Cameron, et al., Induction of therapeutic hypothermia by paramedics after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest: a randomized controlled trial, *Circulation* 122 (2010) 737–742.
- [36] F. Kim, M. Olsufka, W.T. Longstreth Jr., et al., Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4 degrees C normal saline, *Circulation* 115 (2007) 3064–3070.
- [37] M. Castrén, P. Nordberg, L. Svensson, et al., Intra-arrest transnasal evaporative cooling: a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness), *Circulation* 122 (2010) 729–736.
- [38] P.D. Gluckman, J.S. Wyatt, D. Azzopardi, et al., Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial, *Lancet* 365 (2005) 663–670.
- [39] J. Arrich, Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest, *Critical Care Medicine* 35 (2007) 1041–1047.
- [40] M.A. Tortorici, P.M. Kochanek, S.M. Poloyac, Effects of hypothermia on drug disposition, metabolism, and response: a focus of hypothermia-mediated alterations on the cytochrome P450 enzyme system, *Critical Care Medicine* 35 (2007) 2196–2204.
- [41] I.M. Larsson, E. Wallin, S. Rubertsson, Cold saline infusion and ice packs alone are effective in inducing and maintaining therapeutic hypothermia after cardiac arrest, *Resuscitation* 81 (2010) 15–19.
- [42] I. Virkkunen, A. Yli-Hankala, T. Silfvast, Induction of therapeutic hypothermia after cardiac arrest in prehospital patients using ice-cold Ringer's solution: a pilot study, *Resuscitation* 62 (2004) 299–302.
- [43] A. Kliegel, A. Janata, C. Wandaller, et al., Cold infusions alone are effective for induction of therapeutic hypothermia but do not keep patients cool after cardiac arrest, *Resuscitation* 73 (2007) 46–53.
- [44] M. Haugk, F. Sterz, M. Grassberger, et al., Feasibility and efficacy of a new non-invasive surface cooling device in post-resuscitation intensive care medicine, *Resuscitation* 75 (2007) 76–81.
- [45] O. Tomte, T. Draegni, A. Mangschau, et al., A comparison of intravascular and surface cooling techniques in comatose cardiac arrest survivors, *Critical Care Medicine* 39 (2011) 443–449.
- [46] S.R. Insler, D.I. Sessler, Perioperative thermoregulation and temperature monitoring, *Anesthesiology Clinics* 24 (2006) 823–837.
- [47] S.S. Oommen, V. Menon, Hypothermia after cardiac arrest: beneficial, but slow to be adopted, *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 78 (2011) 441–448.
- [48] K. Sunde, M. Pytte, D. Jacobsen, et al., Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest, *Resuscitation* 73 (2007) 29–39.
- [49] R. Knafelj, P. Radsel, T. Ploj, M. Noc, Primary percutaneous coronary intervention and mild induced hypothermia in comatose survivors of ventricular fibrillation with ST-elevation acute myocardial infarction, *Resuscitation* 74 (2007) 227–234.
- [50] M. Tiainen, H.J. Parikka, M.A. Makijarvi, et al., Arrhythmias and heart rate variability during and after therapeutic hypothermia for cardiac arrest, *Critical Care Medicine* 37 (2009) 403–409.
- [51] N. Nielsen, K. Sunde, J. Hovdenes, et al., Adverse events and their relation to mortality in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia, *Critical Care Medicine* 39 (2011) 57–64.
- [52] C. Delhay, M. Mahmoudi, R. Waksman, Hypothermia therapy: neurological and cardiac benefits, *Journal of American College of Cardiology* 59 (2012) 197–210.

Z anglického originálu přeložil MUDr. Jakub Sulženko.