

Současné ochlazovací metody pro indukci mírné hypotermie po srdeční zástavě

R. Škulec^{1,2}, A. Truhlář^{3,4}, P. Ošťádal⁵, P. Telekes⁶, J. Knor⁸, M. Ticháček⁷, V. Černý⁴, J. Šeblová⁸

¹ Územní středisko záchranné služby Středočeského kraje Beroun, ředitel MUDr. Martin Houdek

² Interní oddělení nemocnice Beroun, přednosta prim. doc. MUDr. Karel Sochor, CSc.

³ Zdravotnická záchranná služba Královéhradeckého kraje, Hradec Králové, ředitel MUDr. Ladislav Žabka, Ph.D.

⁴ Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM

⁵ Kardiologické oddělení Nemocnice Na Homolce Praha, přednosta doc. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, MBA

⁶ Kardiocentrum Krajské nemocnice Liberec, přednosta prim. MUDr. Rostislav Polásek

⁷ Územní středisko záchranné služby Moravskoslezského kraje Opava, ředitel MUDr. Milan Ticháček

⁸ Územní středisko záchranné služby Středočeského kraje Kladno, ředitel MUDr. Martin Houdek

Souhrn: Navození terapeutické mírné hypotermie zlepšuje prognózu nemocných úspěšně resuscitovaných pro srdeční zástavu. K ochlazení pacientů, k udržení správného terapeutického rozmezí tělesné teploty a k následnému pomalému dosažení a udržení normotermie existuje řada neinvazivních i invazivních metod s různou účinností. Jednoduchými a zároveň nejpoužívanějšími postupy jsou povrchové ochlazování ledovými obklady a rychlá nitrožilní aplikace chladného krystaloidního roztoku. Sofistikovanější matracové systémy pro povrchové ochlazování a soustavy pro endovaskulární katetrové chlazení jsou finančně nákladnější, ale zaručují především jednoduchou obsluhu a přesnější titraci cílové terapeutické teploty. Jako doplňkové metody mohou sloužit chladicí helmy nebo čepice vedoucí k selektivnímu ochlazování hlavy. Řada dalších potenciálně použitelných metod je buď příliš náročná na přístrojové vybavení, jsou příliš invazivní, anebo jsou otestované pouze v experimentu. V blízké budoucnosti však lze v této oblasti medicíny očekávat technologický rozvoj s vývojem nových účinných a bezpečných ochlazovacích systémů.

Klíčová slova: srdeční zástava – mírná hypotermie – ochlazovací metoda

Current cooling methods for induction of mild hypothermia in cardiac arrest survivors

Summary: Induction of mild therapeutic hypothermia early after return of spontaneous circulation improves prognosis of cardiac arrest survivors. Rapid cooling of the patients and correct maintainance of the target therapeutic temperature followed by controlled slow rewarming can be achieved by several noninvasive and invasive methods of various efficacy. Elementary and the most frequently used methods are surface cooling via ice-packs and rapid intravenous administration of cold crystalloids. Mattress cooling systems and facilities for endovascular catheter-cooling are more sophisticated, manageable and ensure more precise titration of therapeutic temperature. Cooling caps and helmets leading to selective head cooling can be used as the complementary techniques. Several other methods are too instrumentation-intensive, too invasive or investigated in animal experiments only. Anyway, near future may bring a rapid development of new effective and safe cooling systems.

Key words: cardiac arrest – mild hypothermia – cooling method

Úvod

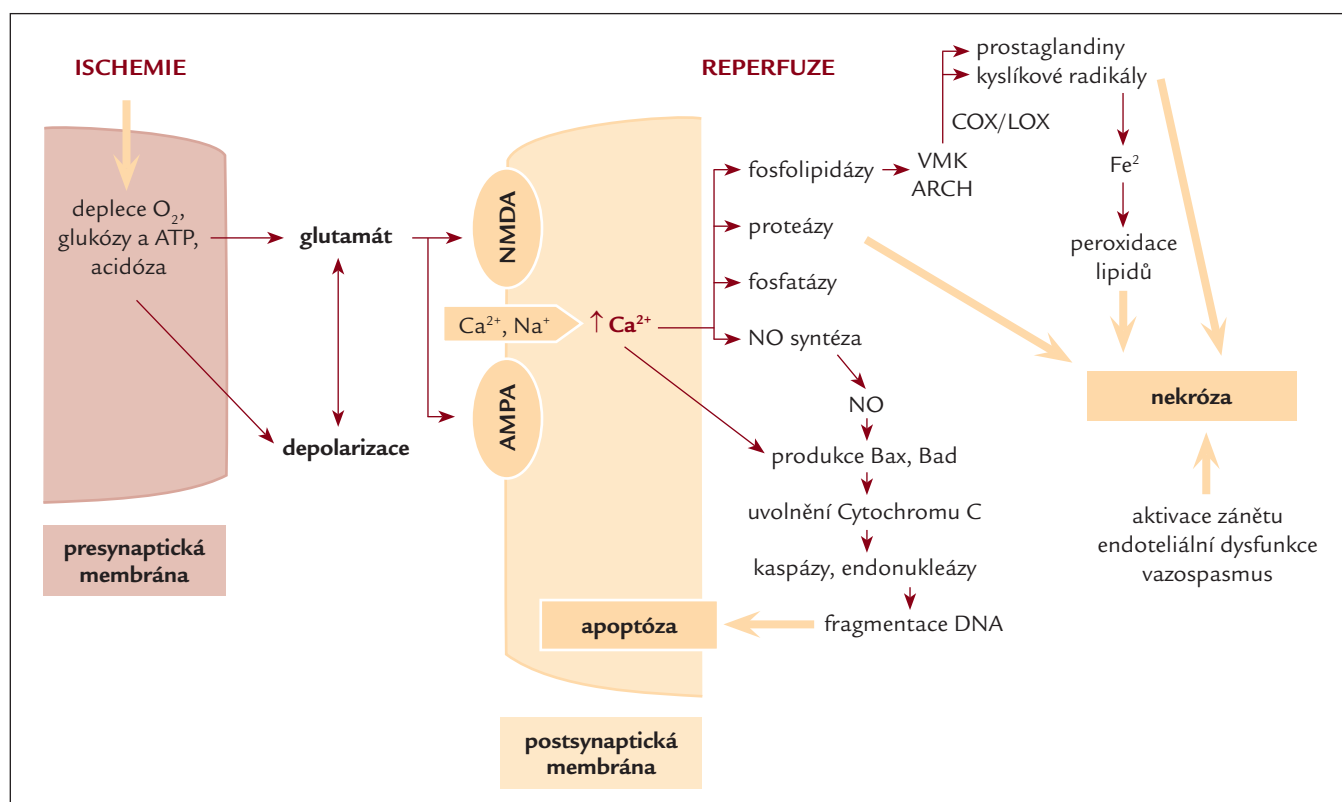
Terapeutická mírná hypotermie (TH) je v současnosti hlavním pilířem časně neuroprotektivní poresuscitační péče. Pokud je zahájena co nejdříve po obnovení spontánní cirkulace (ROSC), může velmi efektivně zvýšit pravděpodobnost příznivého neurologického výsledku neodkladné resuscitace, a dokonce snížit mortalitu nemocných. Bylo kalkulováno, že na záchranu jednoho pacienta navíc ve srovnání s konvenčními postupy bez TH je třeba ochladit na tělesnou teplotu (TT) 32–34 °C po dobu 12–24 hod pouze

6 nemocných [1]. Její použití oficiálně doporučila Evropská rada pro resuscitaci v roce 2003 [2]. V roce 2005 se metoda stala součástí Evropských doporučení pro kardiopulmonální resuscitaci a následně byla ve vyspělých zemích úspěšně implementovaná do rutinní praxe [3]. Pro splnění základních podmínek – začít ochlazovat co nejdříve, ochladit pacienta co nejrychleji a bezpečně – je kromě kvalifikovaného týmu potřeba mít k dispozici dostatečný výběr vhodných ochlazovacích metod. Některé jsou vhodnější pro použití v nemocnici, jiné pro přednemoc-

niční péči (PNP). V práci uvádíme přehled současných ochlazovacích metod používaných v praxi i těch, které nabízí experimentální medicína.

Patofyziologie posthypoxické encefalopatie a cíle indukce mírné hypotermie po srdeční zástavě

K definitivnímu posthypoxickému poškození mozku i dalších orgánů vedou 3 fáze: **ischemicko-anoxická** během srdeční zástavy, **hypoxická s hypoperfuzí** během neodkladné resuscitace a **ischemicko-reperfuzní** po dosažení ROSC s následným rozvojem klinického ob-



Obr. 1. Celulární a subcelulární mechanismy ischemicko-reperfuzního poškození mozku. Schéma sestaveno autory podle více zdrojů [5,6,100].

ATP – adenosin trifosfát, NMDA – N-methyl-D-aspartátový receptor, AMPA – amino-3-hydroxy-5-metylisoxazole-4-propionátový receptor, NO – oxid dusnatý, VMK – volné mastné kyseliny, ARCH – kyselina arachidonová, COX – cyklooxygenáza, LOX – lipooxygenáza, DNA – kyselina deoxyribonukleová

razu poresuscitační choroby [4,5]. Během hodin se rozvíjí systémová zánětlivá odpověď se vzestupem hladiny prozánětlivých cytokinů s aktivací komplementu a leukocytů, s rozvojem endotheliální dysfunkce a s poruchou koagulační rovnováhy s následnou mikrovaskulární trombózou. Roli hraje hypoperfuze centrálního nervového systému v důsledku akutního cirkulačního selhání v čele s poresuscitační systolicko-diastolickou myokardiální dysfunkcí. Vzniká porucha hematoencefalické bariéry a často se projeví relativní adrenální dysfunkce [5]. Uvedené procesy v mozku vedou jak k nekróze, tak k apoptóze, a to zejména v populacích selektivně vulnerabilních neuronů (obr. 1) [6].

V experimentu byla testována řada farmak ovlivňujících patofyziologické pochody ischemicko-reperfuzního poškození mozku (barbituráty, kalciové blokátory, inhibitory neuronální apop-

tózy, vychytávače kyslíkových radikálů, blokátory receptorů glutamátu atd.). Žádné z nich však, i přes dílčí úspěchy, není k dispozici pro použití v humánní medicíně [5]. Naopak, navození TH nespecificky tlumí všechny nepříznivé ischemicko-reperfuzní děje, redukuje spotřebu kyslíku o 5–8% na každý stupeň poklesu TT a globálně zpomaluje metabolismus se snížením produkce toxických metabolitů a snížením nároků na přísun energetických substrátů. Výsledkem je menší posthypoxické poškození mozku, což je hlavní klinický cíl léčby TH [8].

Termoregulace a fyzikální mechanismy indukce mírné hypotermie

Z hlediska termoregulace rozdělujeme organismus na centrální kompartment, neboli teplotní jádro (hlava a trup) a na periferní kompartment (končetiny a kůže). Za normální TT

považujeme $36,6 \pm 0,38$ °C. Zatímco TT jádra je udržována konstantní, periferní je nižší o 2–4 °C a může kolísat. Míra tepelných ztrát je regulována ovlivněním prokrvení a pocení kůže a poměrně konstantní ztrátou tepla v plicích při ventilaci. Fyzikální mechanismy regulace tepelných ztrát jsou vyzařování (přesun tepla mezi dvěma povrchy o různé teplotě, které nejsou v přímém kontaktu a mezi nimiž není speciální médium), kondukce (přesun tepla mezi dvěma povrchy o různé teplotě, které jsou v přímém kontaktu), konvekce (přesun tepla do okolního vzduchu) a odpařování (ztráty tepla odpařováním vody z povrchu těla a z plic). Mechanismem ke zvýšení produkce tepla je svalový třes. Zvyšuje také spotřebu kyslíku o 40–100%, což je u pacientů s posthypoxickým poškozením velmi nežádoucí [9,10]. Při indukci TH je třeba zvýšit tepelné ztráty a zároveň potlačit regulační opatření or-

ganizmu. Ztráty tepla zvyšujeme kontaktem periferního nebo centrálního kompartmentu s chladným médiem. Adjuvantní efekt má periferní vazodilatace navozená analgosedací. Nežádoucí svalový třes eliminujeme hlubokou analgosedací a event. myorelaxací [11].

Měření tělesné teploty

Pro hodnocení účinnosti ochlazování je nutné správné měření TT. Při celotělovém ochlazování nás zajímá TT tepelného jádra (odpovídá i TT mozku), při selektivním ochlazování hlavy je důležité monitorování teploty blízké teplotě mozku. Tělesnou teplotu je třeba změřit před zahájením TH a pokračovat kontinuálně během celého protokolu ošetření. Tělesnou teplotu jádra nejlépe reflektuje teplota v a. pulmonalis, v močovém měchýři a tympanická teplota. Validní je i monitorování rektální a nazofaryngeální, méně vhodné je měření ezofageální. Povrchové kožní měření je zcela nespolehlivé [12,13]. Při selektivním ochlazování mozku nejlépe odráží intracerebrální teplotu tympanická TT [14].

Ochlazovací metody

Přehled klinicky využívaných a experimentálních ochlazovacích metod je uveden v tab. 1. Za základní klasifikační přístup jsme zvolili rozdělení na metody vedoucí primárně k celotělovému ochlazení a na metody určené k primárnímu selektivnímu ochlazení hlavy a mozku. Selektivní metody je u dospělých nutné považovat pouze za doplňkové, protože z patofyziologie vyplývá, že po srdeční zástavě je třeba potlačit celotělovou ischemicko-reperfuční reakci.

Povrchové ochlazování

Povrchové ochlazování je jednoduchá a technicky prověřená metoda. V roce 2007 ji v České republice používalo 96% všech jednotek intenzivní péče používajících TH v akutní poresuscitační péči [15]. Byla též hlavním ochlazovacím postupem v klíčových randomi-

Tab. 1. Ochlazovací metody.

Metoda	Stručná charakteristika metody
Celotělové ochlazovací metody	
povrchové ochlazování	jednoduchá metoda s širokým spektrem modifikací
rychlá intravenózní aplikace chladného krystaloidního roztoku	jednoduchá a používaná metoda vhodná pro PNP
výplach žaludku a/nebo močového měchýře ledovým roztokem	relativně často používaná doplňková metoda s minimální evidencí bezpečnosti a účinnosti
výplach peritonea ledovým roztokem	rychlá metoda, pouze experimentální data
endovaskulární katetrové chlazení	velmi účinná a bezpečná metoda zejména na spolehlivé udržování terapeutického rozmezí
chlazení pomocí mimotělního venovenózního nebo arteriovenózního okruhu	málo používaná metoda, pouze na specializovaných pracovištích
velkoobjemové podání krystaloidního roztoku do aorty	ultrarychlá metoda, testovaná pro postup odložené resuscitace
farmakologické ochlazování	s dostupnými farmaky nelze, perspektivní je analog neurotensinu
likvidní ventilace	velmi rychlá metoda, ventilace chladným perfluorokarbonovým roztokem, pouze experimentální data
Metody pro selektivní ochlazování mozku	
femoro-karotický bypass	účinná, ale velmi invazivní metoda použitá pouze v experimentu
intranazální ochlazování	nová a jednoduchá metoda vhodná pro PNP
chladičí helma nebo čepice	nová a jednoduchá metoda vhodná pro PNP
PNP – přednemocniční péče	

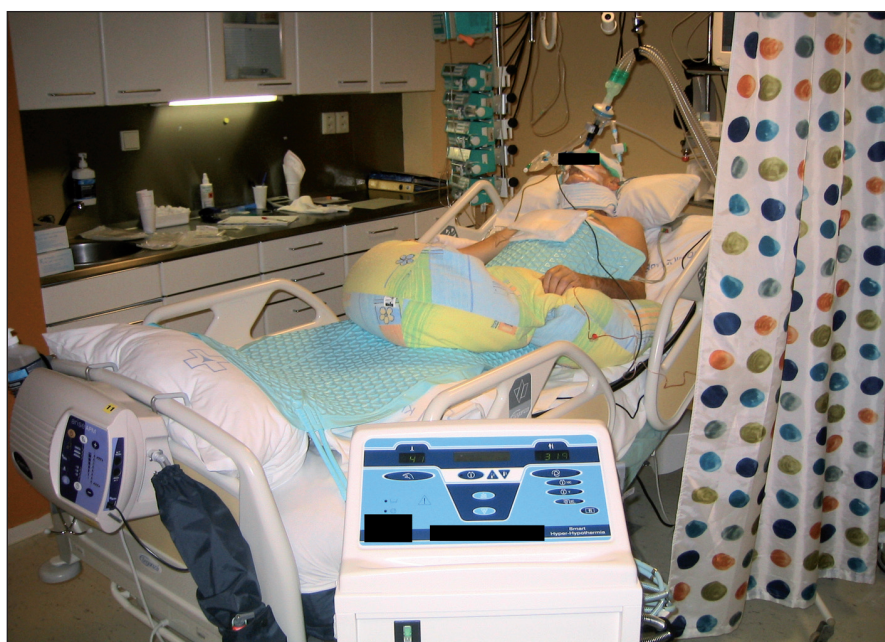
zovaných klinických studiích [16,17]. K povrchovému ochlazování je možné využít široké spektrum prostředků.

Nejjednodušší a nejpoužívanější je ochlazování pacienta prostými ledovými obklady. Ochlazovací rychlost je nízká, kolem 0,3–0,8 °C/60 min [18,19]. Vzhledem k tomu, že jde o jednoduchou „manuální“ metodu, je obtížné stanovit správnou dávku ochlazovacího média. Ekvilibrizace ochlazeného povrchu těla a centrálních kompartmentů může být nekonstantní a není možná zpětnovazebná regulace ochlazování. Důsledkem je velmi častý výskyt fenoménu nadměrného ochlazení, tedy poklesu TT pod 32 °C (u 41–63% nemocných). Některé analýzy menších souborů naznačují, že tento fenomén může být spojen s horší prognózou pacientů [20]. Není jasné, zda prognózu zhoršuje přímo

nadměrné ochlazení, zda je tento jev pouze markerem primárně horší prognózy pacientů nebo jde o náhodnou asociaci. Přesto je tento problém nutné brát v úvahu a na zachování správného terapeutického rozmezí TT klást velký důraz. Je také nutné zabránit přímému kontaktu ledových obkladů s kůží a eliminovat riziko omrzlin. Metoda je potenciálně použitelná nejen v nemocnici, ale i v PNP. Nevýhodou pro použití v PNP je ale pomalá ochlazovací rychlost a nutnost velkých prostorových požadavků (mrazicí box).

Na pacienta je také možné aplikovat proud chladného vzduchu. Jde o postup bez publikované evidence účinnosti a bezpečnosti.

Sofistikovanější je využití matracových termoregulačních systémů s cirkulací vzduchu nebo vody. Zatímco



Obr. 2. Matracový ochlazovací systém s cirkulací vody Blanketrol III, Cincinnati Sub-Zero Products, Inc., Cincinnati, USA. Z databáze Kardiologického oddělení Krajské nemocnice Liberec, a.s., s laskavým svolením MUDr. P. Telekese.

vzduchové systémy nejsou účinnější než ochlazování ledovými obklady, vodní technologie jsou ve všech směrech výhodnější. Ochlazovací rychlost je přibližně 1,33 °C/60 min a automatická zpětná vazba snižuje výskyt nadměrného ochlazení o 30% (obr. 2) [18].

Prvním účinným transportním zařízením k navození TH v PNP na trhu je systém EMCOOLSpad®. Jde o gelové obklady na grafitové bázi s vysokou tepelnou vodivostí a s referovanou ochlazovací rychlostí 1,2 °C/30 min [21].

Rychlá intravenózní aplikace chladného krystaloidního roztoku

Rychlá intravenózní aplikace chladného krystaloidního roztoku (RIVA) o teplotě 4 °C v dávce 30–40 ml/kg během 20–30 min do periferní žíly může snížit TT o asi 1,1–2,5 °C. Při použití v PNP dosáhneme u 50–65% nemocných cílové TT 33 °C ještě před předáním pacienta v nemocnici [22–30]. Bylo publikováno několik studií s aplikací fyziologického roztoku nebo Ringerova roztoku testujících technickou účinnost a bezpečnost metody. Výsledky jsou shrnuty v tab. 2. Přes me-

todologickou heterogenitu z nich vyplývá, že postup je velmi bezpečný. U celkem 312 zařazených nemocných byl pouze 3krát radiologicky pozorován plicní edém. Nebyly identifikovány žádné klinicky relevantní změny elektrolytů, acidobazické rovnováhy a oxygenace, krevního obrazu či koagulačních parametrů [23–25]. Nedošlo k významným změnám plnicích tlaků levé a pravé komory a nebyla pozorována změna ejekční frakce levé komory [25]. Metoda byla srovnatelně efektivní při použití v nemocnici i v PNP. Je vhodná k rychlému ochlazení, nicméně i přes opakované následné aplikace chladného roztoku RIVA selhává v dlouhodobém udržení terapeutické teploty [24]. Proto je velmi důležité ihned po předání pacienta na cílové pracoviště navázat další ochlazovací metodou.

Účinnější než aplikace krystaloidního roztoku může být podání ledové tříštiny sestávající z mikročástic ledu a fyziologického roztoku. Tento postup byl však testován zatím pouze ve zvířecím experimentu [31].

Zkušenosti našeho týmu s RIVA v PNP jsou velmi příznivé. U 8 pacientů po srdeční zástavě mimo ne-

mocnici (out of hospital cardiac arrest – OHCA) jsme v PNP dosáhli rychlou aplikací 1 500 ml ledového fyziologického roztoku ochlazovací rychlost 2,1 °C/30 min. Zdržení na místě zásahu bylo minimální a nepozorovali jsme žádné komplikace související s ochlazením. Metoda vyžaduje speciální vybavení sanity – autolednici s 24hodinovým provozem s připravenou zásobou ledových infuzí v celkové dávce asi 2 500–3 000 ml (obr. 3) a teploměr k spolehlivému změření tělesné teploty. Celý koncept indukce TH po OHCA v PNP v České republice je v současnosti testován v klinické studii PRE-COOL (Prehospital Cooling in Cardiac Arrest Patients), která probíhá ve Středočeském a Královéhradeckém kraji. Má za úkol ověřit rutinní proveditelnost metody v podmínkách České republiky a optimalizovat používaný protokol (www.pre-cool.cz).

Ochlazování metodou RIVA je tedy velmi účinné, bezpečné, jednoduché a ekonomicky nenáročné. Tyto charakteristiky metodu předurčují k využívání v ochlazovací fázi v nemocnici i v přednemocniční péči jako samostatnou, nebo v kombinaci s jinou metodou.

Velkoobjemové podání krystaloidního roztoku do aorty

V rámci dlouholetého výzkumu metodiky oddálené resuscitace (Sustained Resuscitation, Emergency Preservation Resuscitation) byla vyvinuta velmi rychlá ochlazovací technika. Je plánovaná zejména pro použití v PNP u pacientů s traumatickou srdeční zástavou s hemoragickým šokem. Principem je zavedení balónkového katétru do sestupné aorty s aplikací ledového krystaloidního roztoku v dávce až 100 ml/kg do kompartmentu mezi aortální chlopní a insuflovaným balónkem, tedy do oblasti odstupu koronárních tepen a karotid. Ochlazovací rychlost je srovnatelná s kardiopulmonálním bypassesem a je možné dosáhnout hluboké hypotermie 5–10 °C. Metoda je zatím experimentální, na prahu klinických studií [32].

Tab. 2. Přehled klinických studií testujících ochlazování pacientů s OHCA pomocí rychlé nitrožilní infuze chladného krystaloidu.

Počet pacientů	Poznámka	Dávka roztoku	Typ a teplota roztoku	Ochlazovací účinnost	Plicní edém po aplikaci	Příznivý neurologický výsledek	Citace
26	nerandomizovaná observační studie v nemocnici, indukce MH po ROSC	24 ± 7 ml/kg	RR, 4 °C	pokles TT v močovém měchýři z 35,6 ± 1,3 °C na 33,8 ± 1,1 °C (p < 0,001) za 53 min	2	50%	23
20	nerandomizovaná observační studie v nemocnici, indukce MH po ROSC	30 ml/kg	RR/FR, 4 °C	pokles TT v močovém měchýři z 35,4 ± 0,9 °C na 34,2 ± 1,0 (p < 0,001) za 60 min	0	35%	24
125	randomizovaná studie v PNP po ROSC	500–2 000 ml	FR, 4 °C	chlazená skupina: pokles z 35,8 ± 1,0 na 34,7 ± 1,2 při přijetí (p < 0,001) nechlazená skupina: bez signifikantní změny	0	chlazená skupina: 33% nechlazená skupina: 29%	22
17	nerandomizovaná observační studie v nemocnici, indukce MH po ROSC	2 000 ml	FR, 4 °C	pokles ezofageální TT o 1,4 °C/30 min	0	hospitalizační mortalita 59%	25
13	nerandomizovaná observační studie v PNP, indukce MH po ROSC	30 ml/kg	ledový RR	pokles ezofageální TT z 35,8 ± 0,9 °C na 34,0 ± 1,2 °C do příjezdu do nemocnice	0	31%	26
134	nerandomizovaná prospektivní intervenční studie po ROSC	2 340 ± 890 ml	FR, 4 °C nebo FR + koloid*	pokles TT z 36,9 ± 1,9 °C na 32,9 ± 0,9 °C za 60 min	0	neuveдено	30
5	nerandomizovaná observační studie v PNP, indukce MH během srdeční zástavy	14 ml/kg	RR, 4 °C	pokles nazofaryngeální TT o průměrně 2,5 °C	0	0%	27
1	nemocniční ka-zuistika, indukce MH během srdeční zástavy	40 ml/kg	RR, 4 °C	pokles TT v plicnici na 33 °C	0	ano	28
33	v PNP během srdeční zástavy	2 000 ml	FR, 4 °C	pokles ezofageální TT o 2,1 °C ± 0,29 °C za 16 min	1	9%	29

MH – mírná hypotermie, PNP – přednemocniční péče, ROSC – návrat spontánní cirkulace, RR – Ringerův roztok, FR – fyziologický roztok, TT – tělesná teplota

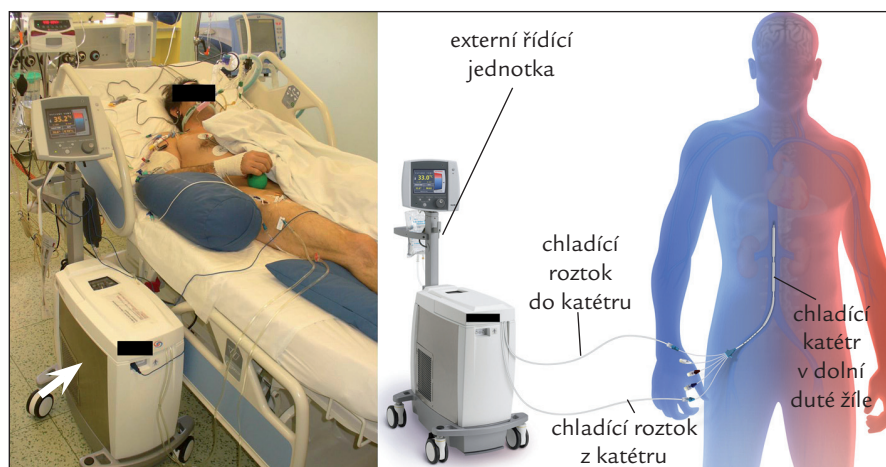
*kombinace ledových roztoků a povrchového ochlazování, smíšená populace pacientů po NZO, s kraniocerebrálním traumatem a subarachnoideálním krvácením

Výplach žaludku a/nebo močového měchýře ledovým roztokem

Výplach žaludku a/nebo močového měchýře ledovým roztokem je jednoduchá a poměrně často používaná doplňková ochlazovací metoda (56% pracovišť) [15]. K dispozici je pouze minimální evidence o účinnosti a bezpečnosti. U 6 dobrovolníků v celkové anestezii opakovaný výplach močového měchýře vedl bezpečně k celotělovému ochlazení



Obr. 3. Autolednice se zásobou chladného fyziologického roztoku v sanitě.



Obr. 4. Endovaskulární katetrový ochlazovací systém CoolGard 3000™ a Icy femoral catheter™, Alsius Corp., Irvine, USA.

Levá část obrázku ilustrující reálné připojení zapůjčená z databáze Kardiologického oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha s laskavým svolením doc. MUDr. P. Ošťádal, Ph.D. Bílá šipka označuje externí řídicí jednotku. V pravé části obrázku schématické zapojení systému, zapůjčeno od výrobce.

o 0,8 °C za hodinu. Výplach žaludku naopak indukoval křeče v břiše a průjem [33]. Na modelu experimentálně navozeného stresového vředu byl prokázán nepříznivý lokální efekt chladného výplachu žaludku na intenzitu poškození sliznice [34]. S vědomím malého množství informací lze tedy jako pouze doplňkovou metodu považovat pouze výplach močového měchýře ledovým roztokem.

Ledový výplach serózních dutin

Účinnost a bezpečnost peritoneální laváže byla testována pouze v experimentu u psů. Masivní instilací 10 °C chladného Ringerova roztoku byl bezpečně navozen průměrný pokles tympanické TT o 0,3 °C/min [35]. S klinickým využitím u nemocných po srdeční zástavě však nebyly publikovány žádné zkušenosti. Metoda je poměrně inva-

zivní a při dostupnosti jiných ochlazovacích metod ji považujeme za příliš rizikovou.

Endovaskulární katetrové ochlazování

Principem endovaskulárního katetrového ochlazování (EKO) je speciální katétr zavedený do dolní duté žíly, ve kterém prostřednictvím extrakorporální regulační jednotky cirkuluje chladný fyziologický roztok bez přímého kontaktu s krví (obr. 4). Použití EKO bylo publikováno v řadě indikací, jako jsou léčba hypertermie a udržování normotermie u kriticky nemocných na neurologické JIP, při indukci TH u pacientů s kranio-cerebrálním traumatem, s cévní mozkovou příhodou, s akutním infarktem myokardu, při navození TH v rámci prevence kontrastové nefropatie a také opakovaně při indukci TH po srdeční zástavě [36–45]. Tab. 3 nabízí přehled klinických studií hodnotících technickou a klinickou účinnost EKO u této skupiny nemocných. Nepřímo potvrzují již dokumentovanou klinickou účinnost TH a zároveň poukazují na některá specifika metody [23,46–50]. Všichni autoři pozorovali nízký anebo

Tab. 3. Přehled klinických studií hodnotících účinnost EKO u nemocných po srdeční zástavě. Ve všech studiích byl k ochlazování použit systém CoolGard 3000™ a Icy femoral catheter™, Alsius Corp., Irvine, USA.

Typ studie	Počet pacientů	Indikace	Metoda	Ochlaz. rychlost	Výsledek	Citace
retrospektivní srovnávací	1 038	po NZO	Skupina A: 97 pacientů EKO (41+ RIVA) Skupina B: 491 pacientů bez MH	1,2 °C/hod	30denní CPC 1/2 skupina A: 53 % skupina B: 34 %, p < 0,001	47
retrospektivní observační	40	po OHCA	MH v trvání 36 hod výlučně pomocí EKO	33 °C za 187 ± ± 119 min (1 °C/hod)	28denní CPC 1/2: 33 %	48
retrospektivní observační	13	po NZO	MH v trvání 24 hod výlučně pomocí EKO	0,8 ± 0,3 °C/hod	30denní CPC 1/2: 38,5 %	49
prospektivní observační	49	po OHCA	MH v trvání 24 hod výlučně pomocí EKO	33 °C za 260 min (0,6 °C/hod)	CPC 1/2 při dimisi: 57 %	46
prospektivní observační	26	po NZO	MH indukovaná RIVA s následným udržováním 24 hod pomocí EKO	–	CPC 1/2 při dimisi: 50 %	23
prospektivní srovnávací – data z registru	587	po NZO	skupina A: normotermie skupina B: EKO 24 hod skupina C: konvenční chlazení	skupina B: 1,1 °C/h skupina C: 1,3 °C/h	CPC 1/2 během hospitalizace skupina A: 32 % skupiny B + C: 45 % (p = 0,02)	50

obvyklý výskyt krvácivých, infekčních a oběhových komplikací charakteristických pro nemocné po srdeční zástavě [47,49,50]. Metoda má i svoje limity. Pichon et al udržovali TH po dobu 36 hod a přes dlouhou řízenou ohřívací fázi (vzestup TT o 0,3 °C/hod) pozorovali následnou hypertermii až u 74% pacientů [48]. Wolffovi et al se u 22% nemocných nepodařilo metodou EKO dosáhnout cílové TT 33 °C [46].

Arrich et al analyzovali rozsáhlý registr ERC HACA-R (European Resuscitation Council Hypothermia After Cardiac Arrest Registry). Celkem hodnotili 587 nemocných z 19 center v západní Evropě. 125 pacientů bylo léčeno normotermií (skupina A) a 462 hypotermií v trvání průměrně 24,3 hod. Z ochlazovaných nemocných bylo 347 (59%) ošetřeno metodou EKO (skupina B), zbývající pacienti povrchovým ochlazováním a metodou RIVA (skupina C). Ve skupině B i C byly pozorovány velmi podobné procedurální charakteristiky, pouze ve skupině C bylo ochlazování po ROSC zahájeno výrazně dříve než ve skupině B (75 vs 150 min, $p < 0,05$), ochlazovací rychlost byla mírně vyšší (1,1 vs 1,3 °C/hod, $p < 0,05$) a fáze ohřívání delší (10,5 vs 8,5 hod, $p < 0,05$). Naopak ve skupině B autoři pozorovali lepší titraci terapeutické teploty a nejnižší průměrná dosažená TT byla vyšší (32,9 vs 32,4 °C, $p < 0,05$). V celé skupině pacientů léčených TH byl referován relativně nízký výskyt nežádoucích účinků a komplikací (krvácivé komplikace 3%, arytmie 6%). Překvapením je, že arytmie byly pozorovány výrazně častěji u nemocných ochlazovaných metodou EKO (7,2 vs 0,9%, $p = 0,01$). Předčasně byla TH ukončena u 29 pacientů (6%). Nemocní léčení TH měli vyšší šanci na přežití s příznivým neurologickým výsledkem (OR 1,41, CI 1,08–1,89, $p < 0,05$) a použití metody zároveň nevedlo k nárůstu přeživších pacientů s nepříznivým neurologickým výsledkem [50]. Jedním z potenciálních nežádoucích účinků ochlazování metodou EKO může být hluboká

žilní trombóza. Riziko zvyšuje nejen koagulopatie a imobilizace pacientů, ale i přítomnost žilního katétru ve femorální a dolní duté žíle. Simosa et al cíleně pátrali po incidenci hluboké žilní trombózy v souvislosti s EKO u 10 nemocných léčených TH pro kraniocerebrální trauma. Zjistili až 50% výskyt. Hlavní rizikové faktory byly nízké INR a doba zavedení katétru > 4 dny [51]. Ač tyto výsledky nelze automaticky extrapolovat na nemocné po srdeční zástavě, je jasné, že prevence tromboembolických komplikací je zejména při použití EKO velmi důležitá.

Lze shrnout, že EKO je finančně relativně nákladná metoda, která po zavedení umožňuje spolehlivé udržování terapeutického rozmezí TT ve všech fázích protokolu TH a zejména nižší výskyt nadměrného ochlazení než konvenční metody (pouze u 9–11% nemocných) [18,20]. Klade nízké nároky na intervenci ošetřovatelského personálu během regulace TT. Po ukončení udržovací hypotermické fáze zajistí řízené ohřátí na normální TT a katétr je možné s výhodou ponechat i dále k udržení normotermie. Určitou nevýhodou je pomalejší ochlazovací rychlost ve srovnání s RIVA nebo některými technikami povrchového ochlazování a ruku v ruce s invazivitou metody se pojí i riziko komplikací spojených s používáním centrálních žilních katétrů obecně. Jako optimální se proto jeví zahájit ochlazování i jinou metodou, např. RIVA a paralelně nebo následně navázat metodou EKO.

Ochlazování pomocí mimotělního oběhu

K ochlazení mimotělní cirkulací krve lze použít kardiopulmonální bypass, venovenózní okruh kontinuální hemolimitační metody doplněný o chladicí jednotku či různé jednoúčelové experimentální prototypy venovenózního okruhu [52–55]. Jedná se o velmi rychlé metody. Pomocí kardiopulmonálního bypassu lze dosáhnout cílové TT 33 °C během 2–3 min [56,57]. Zkušenosti po srdeční zástavě jsou převážně

experimentální. Pro technickou náročnost a dostupnost alternativních ochlazovacích metod není těmto invazivním technikám v klinické medicíně věnována velká pozornost. Nagao et al však dosáhli pozoruhodných výsledků. 36 pacientů s OHCA s neúspěšnou klasickou neodkladnou resuscitací bylo napojených na emergentní kardiopulmonální bypass a intraaortální balónkovou kontrapulzaci. Někteří podstoupili urgentní selektivní koronarografii. V případě dosažení hemodynamické stability byla zahájena TH v trvání $71,0 \pm 49,0$ hod s velmi pomalým zpětným ohříváním ($43,9 \pm 5,3$ hod). TT byla regulovaná prostřednictvím chladicí spirály zařazené do okruhu kontinuální hemodiafiltrace. Z 23 nemocných ošetřených TH bylo dosaženo příznivého neurologického výsledku u 52% [53].

Ochlazování pomocí umělé plicní ventilace

Plíce jsou v termoregulačním systému organismu významným výměníkem tepla. Přesto není tato možnost v klinické praxi doposud využívána. V několika experimentálních pracích bylo prokázáno, že zatímco účinnost parciální likvidní ventilace u králíků je srovnatelná s povrchovým ochlazováním, totální likvidní ventilace prostřednictvím chladného perfluorokarbonového média je velmi účinná [58]. U králíků a prasat dosahuje ochlazovací rychlost srovnatelnou s kardiopulmonálním bypasselem [59,60]. Modifikovaná forma konvenční ventilace doplněná opakovanou laváží perfluorokarbonovým roztokem u psů byla rovněž velmi účinná a vedla k poklesu tympanické TT o $3,7 \pm 0,6$ °C za 7,5 min [56]. Event. klinickému využití metody prozatím brání absence humánních klinických studií, technická náročnost a dostupnost sice pomalejších, ale podstatně jednodušších a bezpečných postupů.

Farmakologická indukce mírné hypotermie a koncept hibernace

Antipyretika jsou účinná u pacientů s hypertermií. Na indukci hypotermie

se nepodílí. V protokolu TH je možné je využít preventivně ve fázi kontroly normotermie [11]. Pro rychlé navození TH je důležité zamezit svalovému třesu v rámci chladové reakce. Proto je v ochlazovací a udržovací fázi nutná hluboká analgosedace, aplikace meperidinu, event. myorelaxace [9,10]. Zdá se, že intenzita chladové reakce závisí i na zvolené ochlazovací metodě. Zatímco při povrchovém ochlazování k ní dochází pravidelně, v případě EKO může být méně častá [61].

Fascinující možností, prozatím však na hranici science-fiction, by mohla být indukce procesu hibernace. Hibernace je behaviorální, fyziologický a molekulární adaptační proces, který umožňuje některým savcům přečkat předpokládané dlouhé období nedostatku potravy. Jde o cyklické mnohadenňé epizody hlubokého zpomalení metabolismu spojené s hlubokou hypotermií o TT blízke 0 °C přerušované krátkými obdobími (asi 24 hod) obnovení metabolických funkcí na obvyklou úroveň s velmi rychlou normalizací TT. Vzhledem k tomu, že proces hibernace je široce distribuován u 3 podtříd savců a 1 třídy ptáků, genovou výbavou pro realizaci tohoto procesu disponují pravděpodobně všichni savci [62]. Aktivace exprese hibernačního fenotypu by tedy teoreticky mohla být novou možností rychlého a hlubokého útlumu metabolických pochodů u stavů s předpokládaným masivním ischemicko-reperfučním poškozením. Hibernace je proces velmi aktivní a regulovaný. Je řízen sekvencí neurogeních i molekulárních mechanismů. V poslední době bylo identifikováno několik spouštěčů hibernace, jako jsou 2-deoxy-D-glukóza, merkaptoacetát, 3-iodothyronamin a především neurotensin a jeho analog prostupující hematoencefalickou bariérou. V experimentu tento analog u krys se srdeční zástavou vedl k rychlé indukci hypotermie s výrazným neuroprotektivním efektem srovnatelným s účinkem běžných ochlazovacích metod [63]. Představa jednoduché nitrožilní aplikace

induktoru hibernace je tedy velmi lákavá, nicméně směřující do daleké budoucnosti.

Systémy pro selektivní ochlazování mozku

Koncept selektivního ochlazování mozku je rozvíjen především s cílem omezení vedlejších celotělových účinků TH. Na druhou stranu přesvědčivá data prokazující snížení mortality jsou k dispozici jen pro celotělovou hypotermii. Celotělová TH může navíc tlumit ischemicko-reperfuční poškození i v jiných orgánových systémech než v mozku.

Na prasati s experimentální srdeční zástavou byl testován efekt femoro-karotického bypassu s extrakorporálním chlazením krve. Zjištěn byl preventivní vliv na neurologické postižení, nicméně systém pro svou invazivitu neprošel do humánní medicíny [64].

Nejdéle jsou k dispozici pro praktické využití chladicí helmy a čepice. Jsou dobře skladovatelné a byly použity v nemocnici i v PNP. Hachimi-Idrissi et al randomizovali 16 nemocných resuscitovaných pro srdeční zástavu s asystolií nebo elektromechanickou disociací k navození TH metodou chladicí helmy a 14 pacientů ke standardní terapii. Cílové TT 34 °C v močovém měchýři dosáhli za medián 180 min a tympanicky za medián 60 min. Procedura byla bezpečná a zatímco v hypotermické skupině přežili s příznivým neurologickým výsledkem 2 pacienti, v kontrolní skupině žádný [65]. Storm et al indukovali TH v PNP u 20 nemocných s OHCA pomocí chladicí čepice. Do přijetí do nemocnice poklesla tympanická TT z 35,5 na 34,4 °C ($p < 0,001$) [66]. Chladicí čepice jsou využívány zejména u dětí. Pro vyšší poměr povrchu hlavy k povrchu celého těla je u dětí tato metoda efektivnější než u dospělých a indukuje i celotělovou hypotermii.

Experimentálně bylo testováno intranazální ochlazování mozku aplikací chladných roztoků či sprejů. Vedlo k významnému poklesu intracerebrální,

resp. tympanické TT. Novým zařízením připraveným ke klinickému používání v humánní medicíně je intranazální ochlazovací systém Rhinochill®. Jde o dlouhou nosní sondu, která ze zásobníku produkuje inertní perfluorokarbonový chladný spray a ochlazuje oblast nosohltanu na asi 4 °C. Podle experimentálních prací neochlazuje pouze mozek, ale později vede i k celotělové hypotermii [67].

Závěry a perspektivy

V současné době máme k dispozici řadu různých ochlazovacích metod. V přednemocniční péči je hlavním úkolem rychlé ochlazení pacienta a pokud možno dosažení cílové TT 33 °C. Toto umožňuje zejména RIVA. Dále je pro PNP vhodné povrchové ochlazování transportním systémem EMCOOL-Spad® a transportní systémy selektivního ochlazování mozku. Jde o metody jednoduché a nenáročné na čas a obsluhu, blízké se technologii „plug and play“. Účinnější bude pravděpodobně vzájemná kombinace povrchové a/nebo selektivní metody s RIVA.

V nemocnici je nutné dbát nejenom na rychlé dosažení cílové teploty, ale i na spolehlivé udržování terapeutického rozmezí po dobu několika desítek hodin, na řízené pomalé ohřívání a na následné udržení normotermie. Pro tyto účely je ideální zařízení, které převede pacienta všemi fázemi protokolu TH. Takovéto podmínky nejlépe splňují povrchové matracové systémy s cirkulací vody a EKO. Přestože je v nemocnicích v České republice i v západní Evropě a USA doposud nejčastěji používáno jednoduché povrchové ochlazování pomocí ledových obkladů, tuto metodu by postupně měli nahradit zmíněné sofistikovanější a hlavně lépe regulovatelné systémy. V úvodní ochlazovací fázi je vhodná kombinace dvou a více ochlazovacích metod, zejména při používání konvenčních postupů.

Invazivní metody, jako jsou likvidní ventilace nebo ochlazování krve mimotělním oběhem, zůstanou pro přítomnou náročnost a absenci výrazné

výhody pravděpodobně pouze experimentální nebo určené pro specifické situace na několika málo pracovištích.

Účinnost odložené resuscitace v klinické medicíně bude zřejmě ověřena v příštích letech. Farmakologická indukce hibernace se jeví sice v současnosti velmi vzdáleným cílem, ale ne zcela bez perspektivy jejího využití v reálné klinické praxi.

Za hlavní úkoly v České republice nyní považujeme zejména implementaci metody TH do praxe na všech jednotkách intenzivní péče poskytujících časnou poresuscitační péči (na počátku lhostejno jakou metodou) a proniknutí indukce TH do PNP jako rutinního postupu u pacientů resuscitovaných pro OHCA. Lze předpokládat, že rozvoj používání TH jako součásti poresuscitační péče vzbudí zájem výrobců zdravotnické techniky a budou vyvíjeny nové a finančně dostupné systémy.

Literatura

1. 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: 414-418.
2. Nolan JP, Morley PT, Hoek TL et al. Advancement Life support Task Force of the International Liaison committee on Resuscitation. 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: 231-235.
3. American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 7.5: postresuscitation Support. *Circulation* 2005; 112 (Suppl 1): IV-84-8.
4. Safar P. Effects of the postresuscitation syndrome on cerebral recovery from cardiac arrest. *Crit Care Med* 1985; 13: 932-935.
5. Safar P, Behringer W, Böttiger BW et al. Cerebral resuscitation potentials for cardiac arrest. *Crit Care Med* 2002; 30 (Suppl 4): S140-S144.
6. Abe K, Aoki M, Kawagoe J et al. Ischemic delayed neuronal death. A mitochondrial hypothesis. *Stroke* 1995; 26: 1478-1489.
7. O'Neil BJ, Neumar RW, Ebmeyer U et al. 13. Global brain ischemia and reperfusion. In: Paradis NA, Halperin HR, Kern

KB et al (eds). *Cardiac Arrest. The Science and Practice of Resuscitation Medicine*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press 2007: 236-281.

8. Polderman KH. Application of therapeutic hypothermia in the ICU: opportunities and pitfalls of a promising treatment modality. Part 1: Indications and evidence. *Intensive Care Med* 2004; 30: 556-575.
9. Frank SM, Fleisher LA, Olson KF et al. Multivariate determinants of early postoperative oxygen consumption in elderly patients. Effects of shivering, body temperature, and gender. *Anesthesiology* 1995; 83: 241-249.
10. Horvath SM, Spurr GB, Hutt BK et al. Metabolic cost of shivering. *J Appl Physiol* 1956; 8: 595-602.
11. Polderman KH. Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit Opportunities and pitfalls of a promising treatment modality. Part 2: Practical aspects and side effects. *Intensive Care Med* 2004; 30: 757-769.
12. Lefrant JY, Muller L, de La Coussaye JE et al. Temperature measurement in intensive care patients: comparison of urinary bladder, oesophageal, rectal, axillary, and inguinal methods versus pulmonary artery core method. *Intensive Care Med* 2003; 29: 414-418.
13. Khan TA, Vohra HA, Paul S et al. Axillary and tympanic membrane temperature measurements are unreliable early after cardiopulmonary bypass. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23: 551-554.
14. Camboni D, Philipp A, Schebesch KM et al. Accuracy of core temperature measurement in deep hypothermic circulatory arrest. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7: 922-924.
15. Skulec R, Dostalova G, Kovarnik T et al. Therapeutic hypothermia in cardiac arrest survivors: a survey of practice in the Czech Republic. *Resuscitation* 2008; 77: 419-420.
16. 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: 557-563.
17. The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002; 346: 549-556.
18. Hoedemaekers CW, Ezzahti M, Gertsitsen A et al. Comparison of cooling methods to induce and maintain normo- and hypothermia in intensive care unit patients: a prospective intervention study. *Crit Care* 2007; 11: R91.
19. Škulec R, Šeblová J, Linhart A. Účinnost ochlazovacích režimů při indukci mírné hy-

potermie po srdeční zástavě v nemocniční a přednemocniční péči. *Cor Vasa* 2008; 50: 64.

20. Škulec R, Kovárník T, Bělohlávek J et al. Nadměrné ochlazení během mírné hypotermie po srdeční zástavě – fenomén zasluhující pozornost. *Vnitř Lék* 2008; 54: 609-614.
21. Uray T, Malzer R. Vienna Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) Study Group. Out-of-hospital surface cooling to induce mild hypothermia in human cardiac arrest: A feasibility trial. *Resuscitation* 2008; 77: 331-338.
22. Kim F, Olsufka M, Longstreth WT 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* 2007; 115: 3064-3070.
23. Kliegel A, Losert H, Sterz F et al. Cold simple intravenous infusions preceding special endovascular cooling for faster induction of mild hypothermia after cardiac arrest-a feasibility study. *Resuscitation* 2005; 64: 347-351.
24. Kliegel A, Janata A, Wandaller C et al. Cold infusions alone are effective for induction of therapeutic hypothermia but do not keep patients cool after cardiac arrest. *Resuscitation* 2007; 73: 46-53.
25. Kim F, Olsufka M, Carlbom D et al. Pilot study of rapid infusion of 2 L of 4 degrees C normal saline for induction of mild hypothermia in hospitalized, comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2005; 112: 715-719.
26. Virkkunen I, Yli-Hankala A, Silfvast T. Induction of therapeutic hypothermia after cardiac arrest in prehospital patients using ice-cold Ringer's solution: a pilot study. *Resuscitation* 2004; 62: 299-302.
27. Kämäräinen A, Virkkunen I, Tenhunen J et al. Prehospital induction of therapeutic hypothermia during CPR: a pilot study. *Resuscitation* 2008; 76: 360-363.
28. Bernard SA, Rosalion A. Therapeutic hypothermia induced during cardiopulmonary resuscitation using large-volume, ice-cold intravenous fluid. *Resuscitation* 2008; 76: 311-313.
29. Bruel C, Parienti JJ, Marie W et al. Mild hypothermia during advanced life support: a preliminary study in out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care* 2008; 12: R31.
30. Polderman KH, Rijnsburger ER, Peerdeman SM et al. Induction of hypothermia in patients with various types of neurologic injury with use of large volumes of ice-cold intravenous fluid. *Crit Care Med* 2005; 33: 2744-2751.
31. Vanden Hoek TL, Kasza KE, Beiser DG et al. Induced hypothermia by central venous infusion: saline ice slurry versus chil-

- led saline. *Crit Care Med* 2004; 32 (Suppl 9): S425-S431.
32. Drábek T. Emergency Preservation and Resuscitation – nová šance pro oběti traumatické srdeční zástavy. *Anest Intenziv Med* 2007; 18: 351–356.
33. Plattner O, Kurz A, Sessler DI et al. Efficacy of intraoperative cooling methods. *Anesthesiology* 1997; 87: 1089–1095.
34. Menguy R, Masters YF. Influence of cold on stress ulceration and on gastric mucosal blood flow and energy metabolism. *Ann Surg* 1981; 194: 29–34.
35. Xiao F, Safar P, Alexander H. Peritoneal cooling for mild cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs. *Resuscitation* 1995; 30: 51–59.
36. Diringer MN. Neurocritical Care Fever Reduction Trial Group. Treatment of fever in the neurologic intensive care unit with a catheter-based heat exchange system. *Crit Care Med* 2004; 32: 559–564.
37. Schmutzhard E, Engelhardt K, Beer R et al. Safety and efficacy of a novel intravascular cooling device to control body temperature in neurologic intensive care patients: a prospective pilot study. *Crit Care Med* 2002; 30: 2481–2488.
38. Lyden PD, Allgren RL, Ng K et al. Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke (ICTuS): early clinical experience. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2005; 14: 107–114.
39. Guluma KZ, Oh H, Yu SW et al. Effect of endovascular hypothermia on acute ischemic edema: morphometric analysis of the ICTuS trial. *Neurocrit Care* 2008; 8: 42–47.
40. Georgiadis D, Schwarz S, Kollmar R et al. Endovascular cooling for moderate hypothermia in patients with acute stroke: first results of a novel approach. *Stroke* 2001; 32: 2550–2553.
41. Keller E, Imhof HG, Gasser S et al. Endovascular cooling with heat exchange catheters: a new method to induce and maintain hypothermia. *Intensive Care Med* 2003; 29: 939–943.
42. De Georgia MA, Krieger DW, Abou-Chebl A et al. Cooling for Acute Ischemic Brain Damage (COOL AID): a feasibility trial of endovascular cooling. *Neurology* 2004; 63: 312–317.
43. Dixon SR, Whitbourn RJ, Dae MW et al. Induction of mild systemic hypothermia with endovascular cooling during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1928–1934.
44. Kandzari DE, Chu A, Brodie BR et al. Feasibility of endovascular cooling as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention (results of the LOW-TEMP pilot study). *Am J Cardiol* 2004; 93: 636–639.
45. Stone GW, Dixon SR, Foster M et al. Systemic Hypothermia to Prevent Contrast Nephropathy: the COOL RCN Pilot Trial. *Circulation* 2006; 114 (Suppl 2): 811. Abstract 3794.
46. Wolff B, Machill K, Schumacher D et al. Early achievement of mild therapeutic hypothermia and the neurologic outcome after cardiac arrest. *Int J Cardiol* 2009; 133: 223–228.
47. Holzer M, Müllner M, Sterz F et al. Efficacy and safety of endovascular cooling after cardiac arrest: cohort study and Bayesian approach. *Stroke* 2006; 37: 1792–1797.
48. Pichon N, Amiel JB, Francois B et al. Efficacy of and tolerance to mild induced hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest using an endovascular cooling system. *Crit Care* 2007; 11: R71.
49. Al Senani FM, Graffagnino C, Grotta JC et al. A prospective, multicenter pilot study to evaluate the feasibility and safety of using the CoolGard System and Icy catheter following cardiac arrest. *Resuscitation* 2004; 62: 143–150.
50. Arrich J. European Resuscitation Council Hypothermia After Cardiac Arrest Registry Study Group. Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care Med* 2007; 35: 1041–1047.
51. Simosa HF, Petersen DJ, Agarwal SK et al. Increased risk of deep venous thrombosis with endovascular cooling in patients with traumatic head injury. *Am Surg* 2007; 73: 461–464.
52. Tisherman S, Safar P, Kormos R et al. Clinical feasibility of emergency cardiopulmonary bypass for external CPR-refractory prehospital cardiac arrest. *Resuscitation* 1994; 28: S5.
53. Nagao K, Hayashi N, Kanmatsuse K et al. Cardiopulmonary cerebral resuscitation using emergency cardiopulmonary bypass, coronary reperfusion therapy and mild hypothermia in patients with cardiac arrest outside the hospital. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 776–783.
54. Nagao K, Miki T, Okamoto K et al. Blood cooling system using coil cooling for brain hypothermia. *Jpn J Acute Med* 1999; 23: 674–704.
55. Behringer W, Safar P, Wu X et al. Veno-venous extracorporeal blood shunt cooling to induce mild hypothermia in dog experiments and review of cooling methods. *Resuscitation* 2002; 54: 89–98.
56. Harris SB, Darwin MG, Russell SR et al. Rapid (0.5 °C/min) minimally invasive induction of hypothermia using cold perfluorochemical lung lavage in dogs. *Resuscitation* 2001; 50: 189–204.
57. Reed C, Clark D. Heat exchangers and hypothermia. *Cardiopulmonary Perfusion*. Texas: Texas Medical Press 2002: 272–278.
58. Hong SB, Koh Y, Shim TS et al. Physiologic characteristics of cold perfluorocarbon-induced hypothermia during partial liquid ventilation in normal rabbits. *Anesth Analg* 2002; 94: 157–162.
59. Tissier R, Hamanaka K, Kuno A et al. Total liquid ventilation provides ultra-fast cardioprotective cooling. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 601–605.
60. Staffey KS, Dendi R, Brooks LA et al. Liquid ventilation with perfluorocarbons facilitates resumption of spontaneous circulation in a swine cardiac arrest model. *Resuscitation* 2008; 78: 77–84.
61. Polderman KH, Callaghan J. Equipment review: Cooling catheters to induce therapeutic hypothermia? *Crit Care* 2006; 10: 234.
62. Srere HK, Wang LC, Martin SL. Central role for differential gene expression in mammalian hibernation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 7119–7123.
63. Katz LM, Young A, Frank JE et al. Neurotensin-induced hypothermia improves neurologic outcome after hypoxic-ischemia. *Crit Care Med* 2004; 32: 806–810.
64. Mori K, Saito J, Kurata Y et al. Rapid development of brain hypothermia using femoral-carotid bypass. *Acad Emerg Med* 2001; 8: 303–308.
65. Hachimi-Idrissi S, Corne L, Ebinger G et al. Mild hypothermia induced by a helmet device: a clinical feasibility study. *Resuscitation* 2001; 51: 275–281.
66. Storm C, Schefold JC, Kerner T et al. Prehospital cooling with hypothermia caps (PreCoCa): a feasibility study. *Clin Res Cardiol* 2008; 97: 768–772.
67. Bayegan K, Janata A, Frossard M et al. Rapid non-invasive external cooling to induce mild therapeutic hypothermia in adult human-sized swine. *Resuscitation* 2008; 76: 291–298.

MUDr. Roman Škulec

www.uszssk.cz

e-mail: skulec@email.cz

Doručeno do redakce: 6. 1. 2009

Přijato po recenzi: 5. 5. 2009