
Současná doporučení pro cílený teplotní management v poresuscitační péči

Roman Gál

**Klinika anesteziologie,
resuscitace a intenzivní
medicíny**

LF MU a FN Brno



Obsah

- patofyziologie ischemie mozku
- neuroprotektivní působení hypotermie
- techniky vedení hypotermie
- měření teploty
- doporučený postup KARIM 2006
- **stav v r.2016- doporučení AHA a ERC**

Historie

Ar. Temple Fay
Temple University
Pensylvania, USA



V roce 1941 použil cílenou hypotermii u pacientů s těžkým poraněním mozku

Fay T. Observations on generalized refrigeration in cases of severe cerebral trauma

ResPubAssNervDis 1945

Historie

Bigelow v r.1950

**představuje hypotermii jako možnou metodu
ochrany mozku v kardiouchirurgii**

Bigelow WG Hypothermia: Its possible role in
cardiac surgery

Ann Surg 1950

Historie

Peter Safar
„the father of CPR“

**doporučoval
použití hypotermie
u pacientů po
KPCR již v r.1964**



Patofyziologie



cévní mozková příhoda

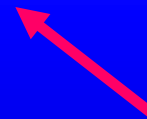
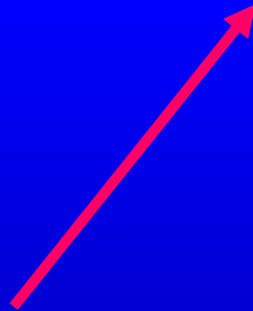
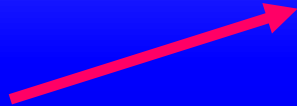
poranění mozku

Ischémie

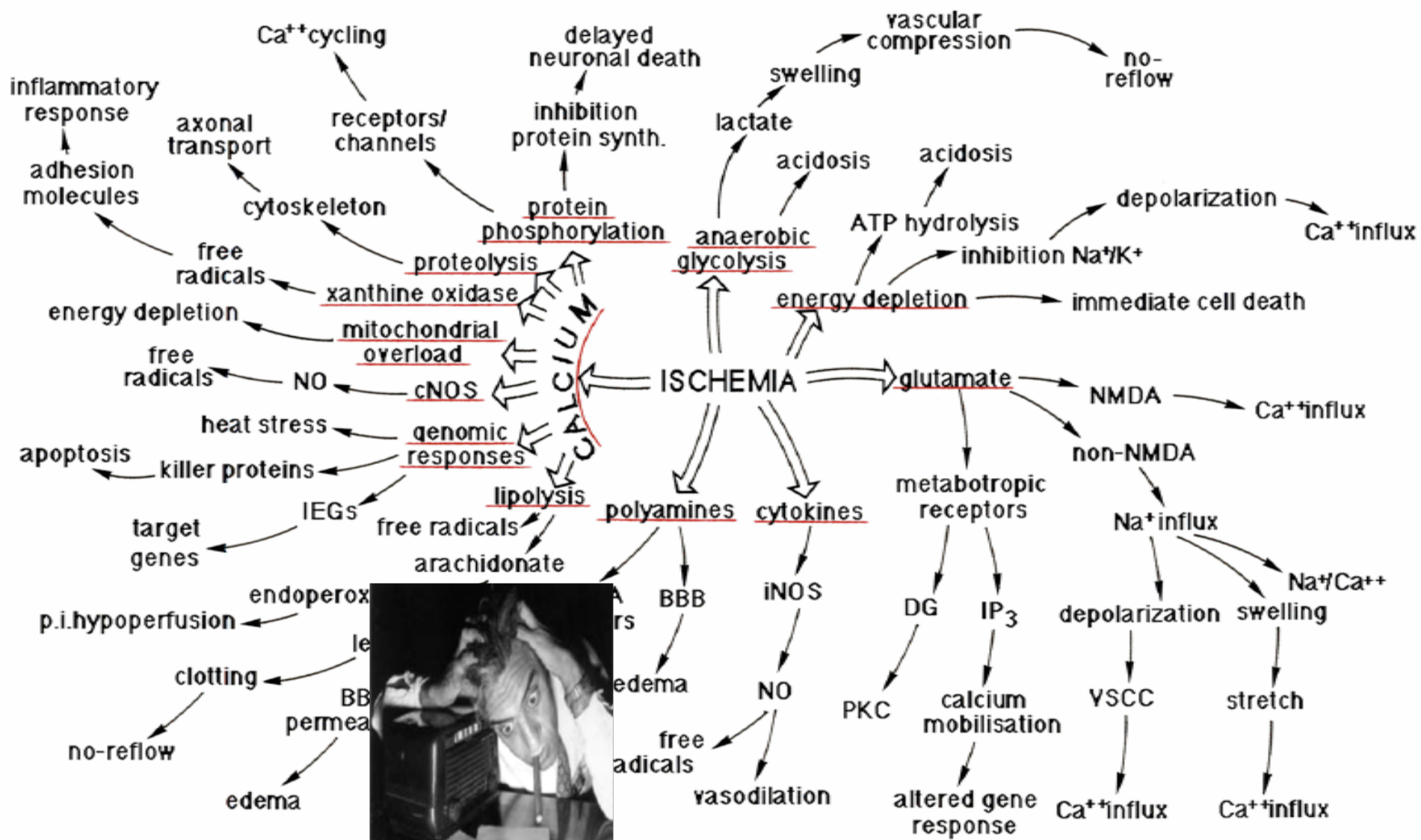
náhlá zástava oběhu

posthypoxická encephalopatie

**akutní infarkt myokardu
kardiochirurgie**



Následky ischemie (zjednodušeně)



Ischemicko/reperfúzní poranění

- začíná minuty až hodiny po inzultu
- trvá většinou 48-72 hodin
- někdy i delší časový úsek
 - až 10 dnů
 - např. apoptoza

Neuroprotektivní metody

- použití farmakologických prostředků
- jiných technik (**hypotermie**)

vedoucích ke zlepšení konečného neurologického výsledku léčby u nemocných

s rizikem vzniku ischemie mozkové tkáně



Farmakologická neuroprotekce

Ca blokátory

- nimodipin, nicardipin

glukokortikoidy

- lazaroidy

cytokiny

- interleukin 1, interleukin 6, TNF

progesteron ?

využitelnost v klinické praxi minimální

(Doppenberg, 1997)

Řízená hypotermie

cílené snížení teploty tělesného jádra

mírná

36-32°C

střední

32-28°C

hluboká

28-17°C



Neuroprotektivní účinky hypotermie

snížením metabolismu => snížení $CMRO_2$

– **přibližně o 7% na každý 1°C**

snížení ischemií indukovaného uvolnění
excitatorních aminokyselin

– **pozorováno i při mírných stupních hypotermie**

Zornow MH

University of Texas, Galveston

J Neurosurg Anesthesiol Apr 1995

Neuroprotektivní účinky hypotermie

↓ produkce laktátu

↓ lipidové peroxidace

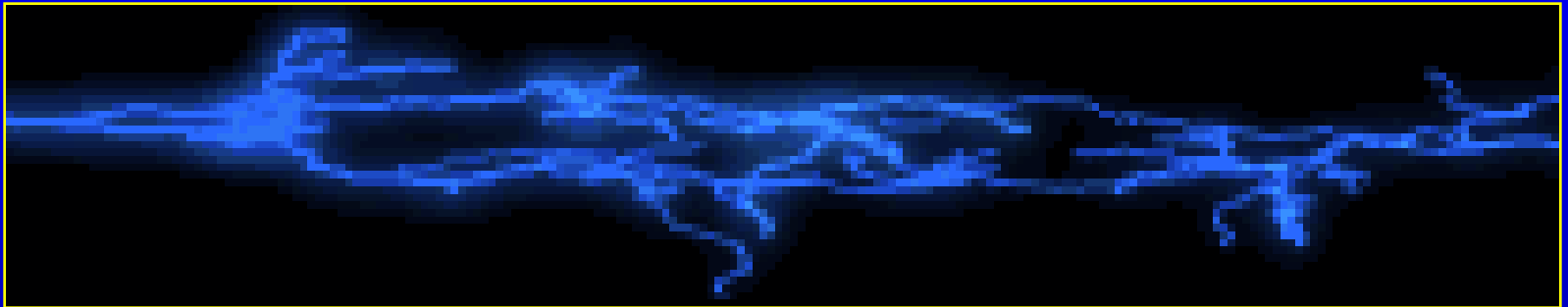
↓ akumulace neutrofilů

- inhibice apoptózy

- prevence translokace protein kinazi C

Neuroprotektivní účinky hypotermie

- stabilizace krevně-mozkové bariéry
- prevence poškození mikrotubulů
- inhibice poškození axonálních neurofilament
↓ calpainem indukované proteolýzy



Disrupce axonů při difúzním axonálním poškození

**Pravděpodobnou příčinou efektivity hypotermie
je multifaktoriální ovlivnění ischemické kaskády**

W. Dalton Dietrich

**Departments of Neurological Surgery,
Neurology, Cell Biology and Anatomy
University of Miami, USA**



V experimentu je neuroprotektivní účinnost hypotermie ověřena na rozličných zvířecích modelech



Hypothermia at 35°C Reduces the Time-Dependent Microglial Production of Pro-inflammatory and Anti-inflammatory Factors that Mediate Neuronal Cell Death

Tomohiro Matsui • Yusuke Yoshida •
Masashi Yanagihara • Hiromi Suenaga

Conclusion

Hypothermic culture at 35°C decreased the production of early-phase **TNF- α** and late-phase **IL-10** and **NO** from ATP- and TLR-activated microglia as observed at 33°C

**Akutní diseminovaná
encephalomyelitida**
Level IV

**Grand mal
křeče**
Level IV

**Srdeční zástava
z nekardiálních
příčin**
Level IV

**Septická
encephalopatie**
Level IV

**Hypovolemický
šok**
Level IV

**Peroperačně
(kardiochirurgie, cévní
a neurochirurgie)**
Level III

**Perinatální
asfyxie**
Level I

**Post anoxická
encephalopatie
KT/KF**
Level I

**Post anoxická
encephalopatie
Asystolie/PE**
Level III

**KCP- zlepšený
outcome**
Level IIA

**Minimalizace poškození
myokardu během
ischémie/reperfúze**
Level III

Možné indikace k použití řízené hypotermie

KCP- snížení ICP
Level I

**Prevence poškození
myokardu v
kardiochirurgii**
Level IV

Ischemie míchy
Level IV

SAK
Level IV

**CMP- zlepšený
outcome**
Level III

**CMP-
snížení ICP**
Level III

**Léčba kardiogenního
šoku**
Level III

**Prevence
postkontrastní
nephropatie**
Level III

**Jaterní
encephalopatie
(snížení ICP)**
Level III

**Bakteriální
meningitida**
Level III

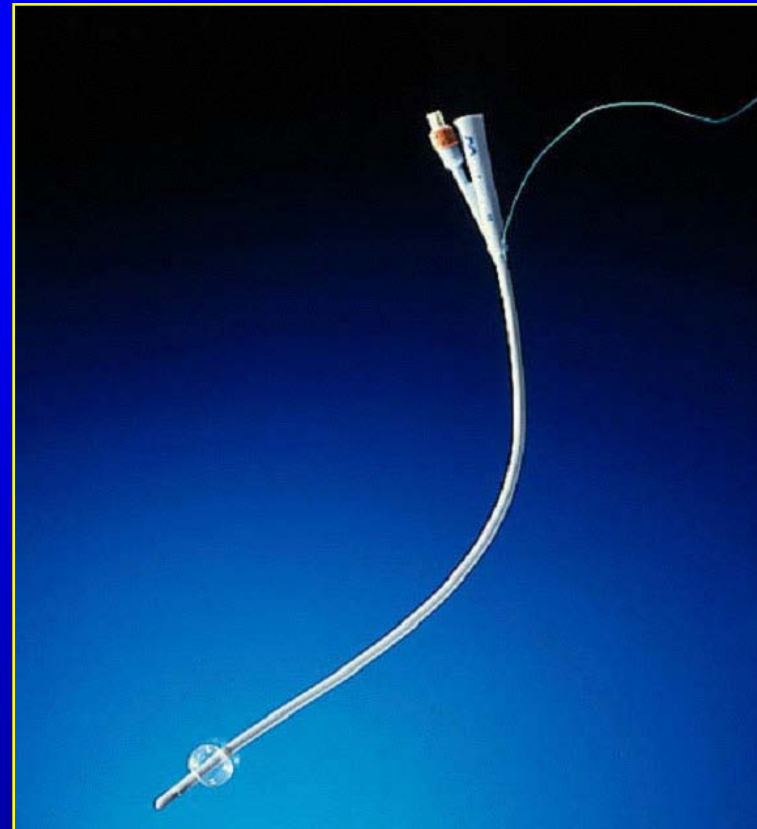
**ARDS
zlepšení oxygenace**
Level IV

Míšní kontuze
Level IV

**Léčba horečky při neurologickém
onemocnění**
Level IIB

Měření teploty

- termistor plicnicového katétru - **standard**
- tympanická membrána
- nasopharyngeálně
- v jícnu
- **močový měchýř**
- rektálně
- kožní teplota

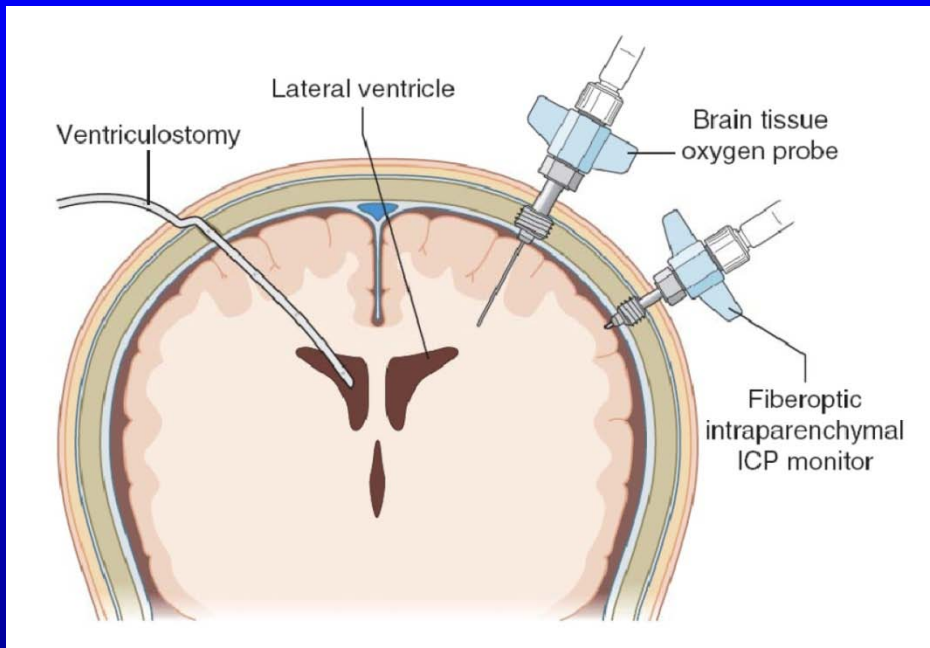


Měření teploty

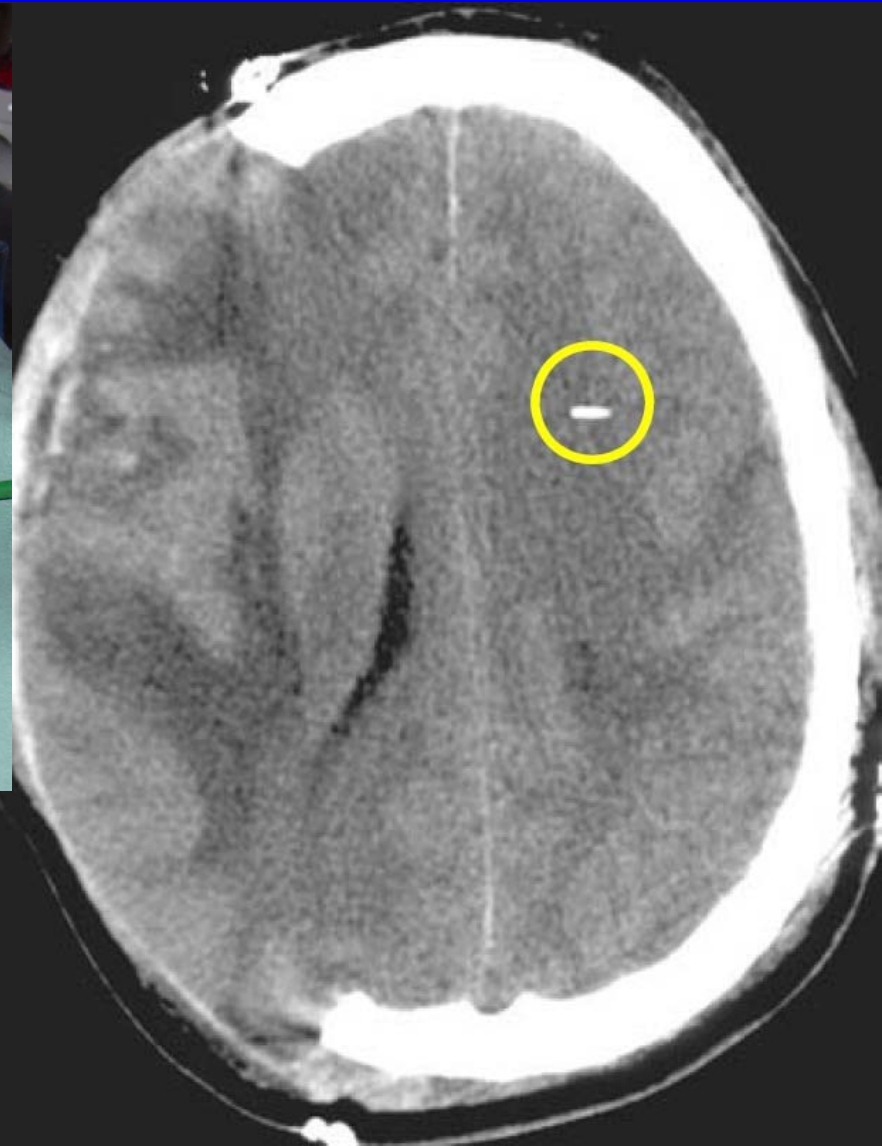
MozeK-lokalizace shodná s monitorací ICP

- epidurálně
- intraventrikulárně
- intraparenchymálně

teplotní rozdíly uvnitř mozku 0,4-1°C



KARIM – monitotace $P_{bt}O_2$ + teplota mozku

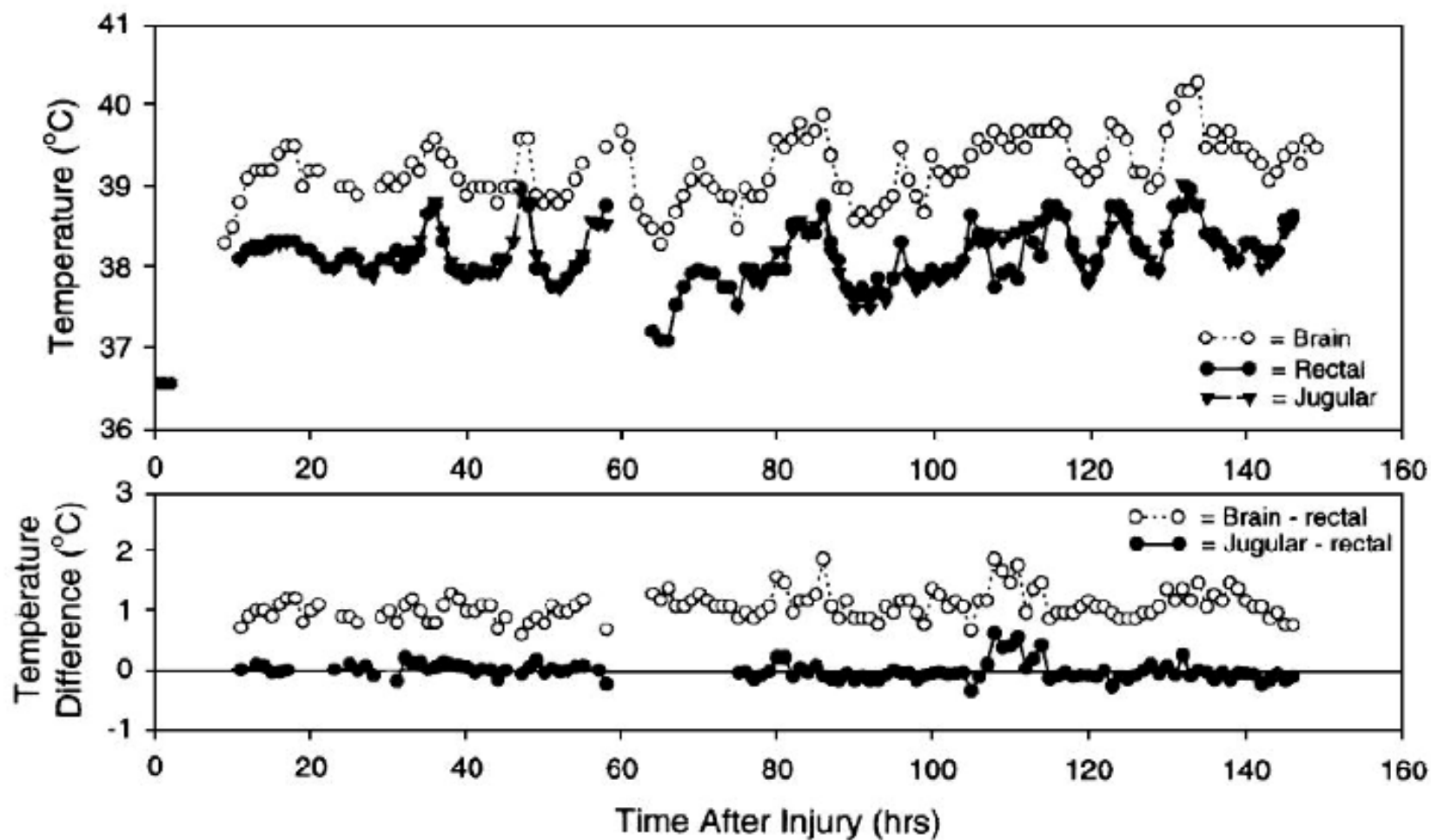


Teplotní gradient

- u zdravých jedinců

teplotní gradient až 2°C mezi TT tělesného jádra a mozku

- u pacienta s traumatem mozku až 4°C



Romano et al., Brain temperature exceeds systemic temperature in head-injured patients.
 Crit care Med 1998;562-567

Metody chlazení

Povrchové

- celotělové

 - vodní matrace, gelové systémy atd

- selektivní chlazení hlavy

Ledové roztoky

- intravenózně

Endovaskulární metody

Jícnová sonda

ECMO



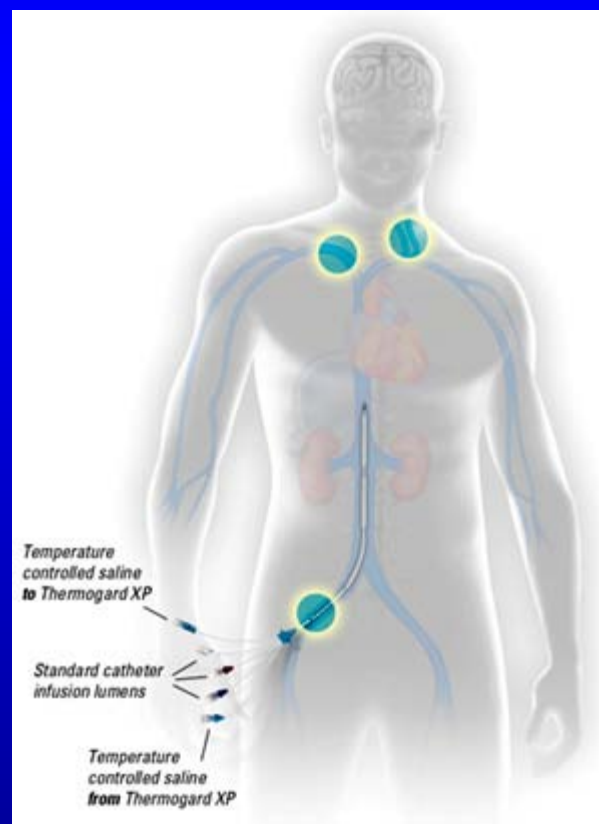
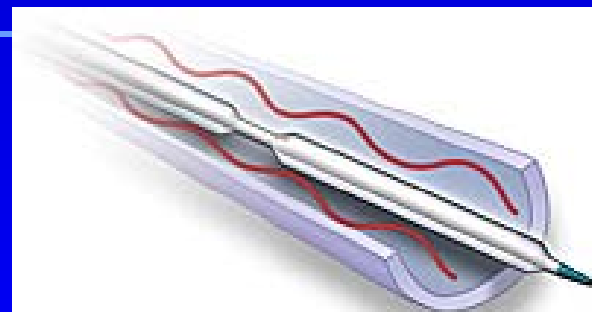
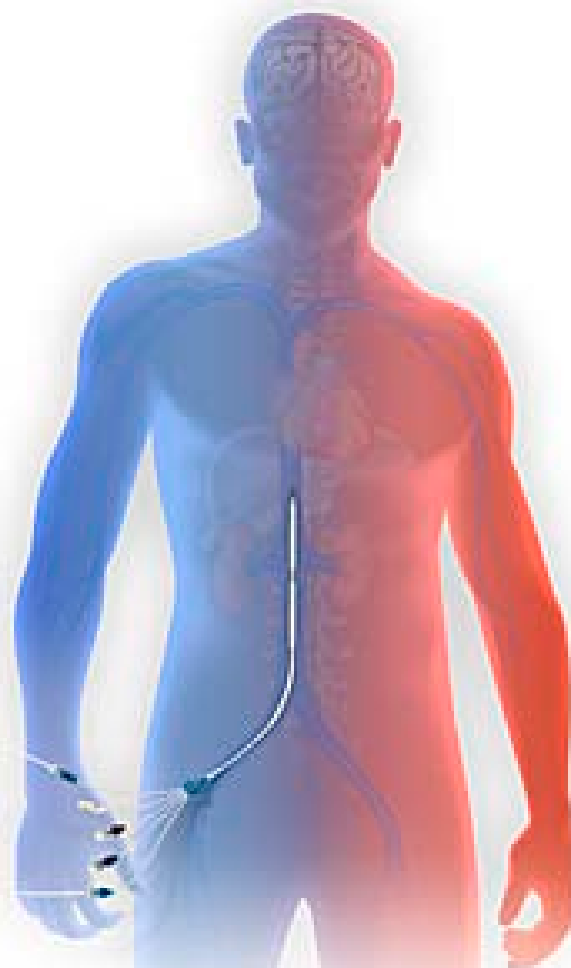
Povrchové chlazení - Blanketrol III Cincinnati Sub Zero



Arctic Sun



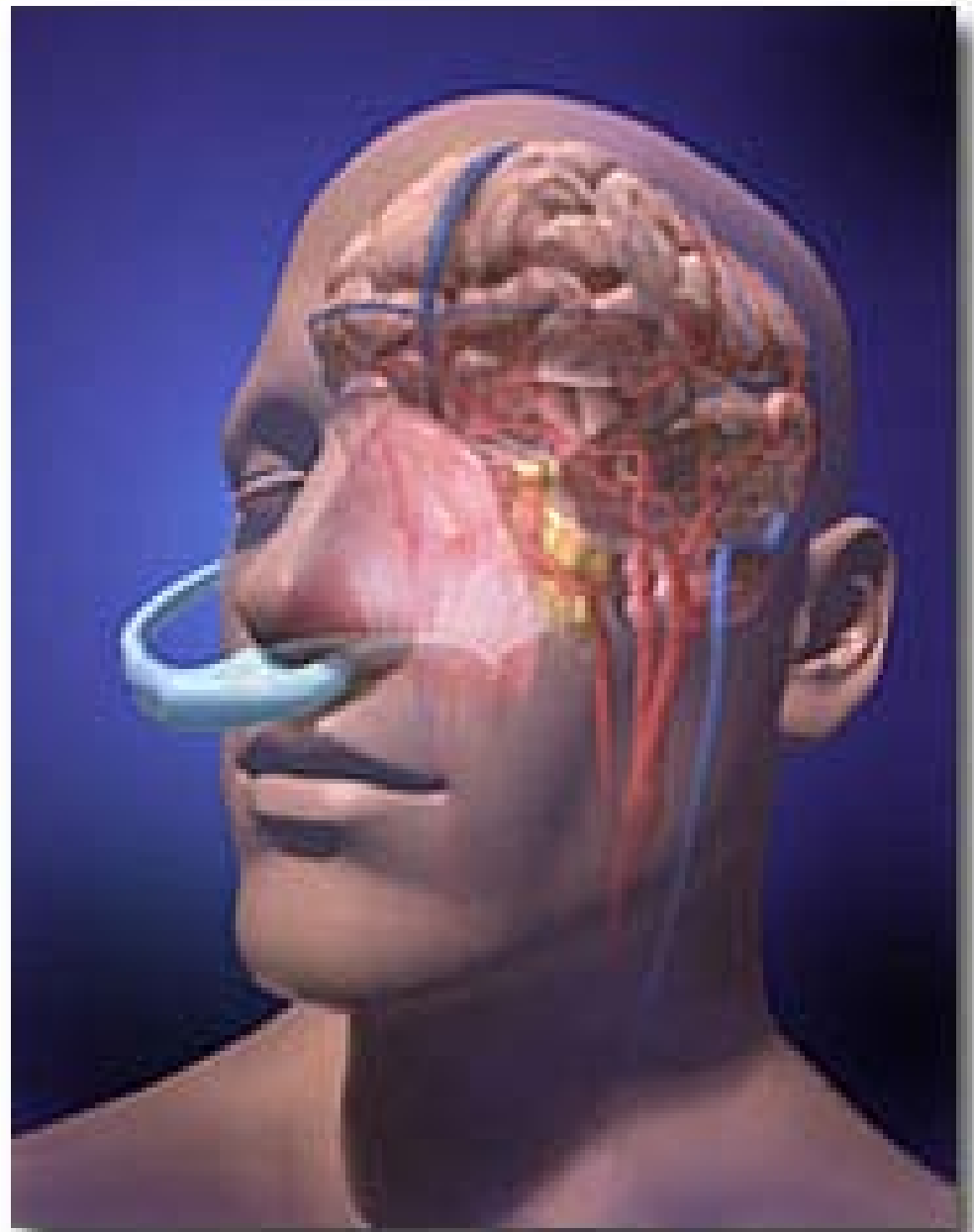
Endovaskulární chlazení



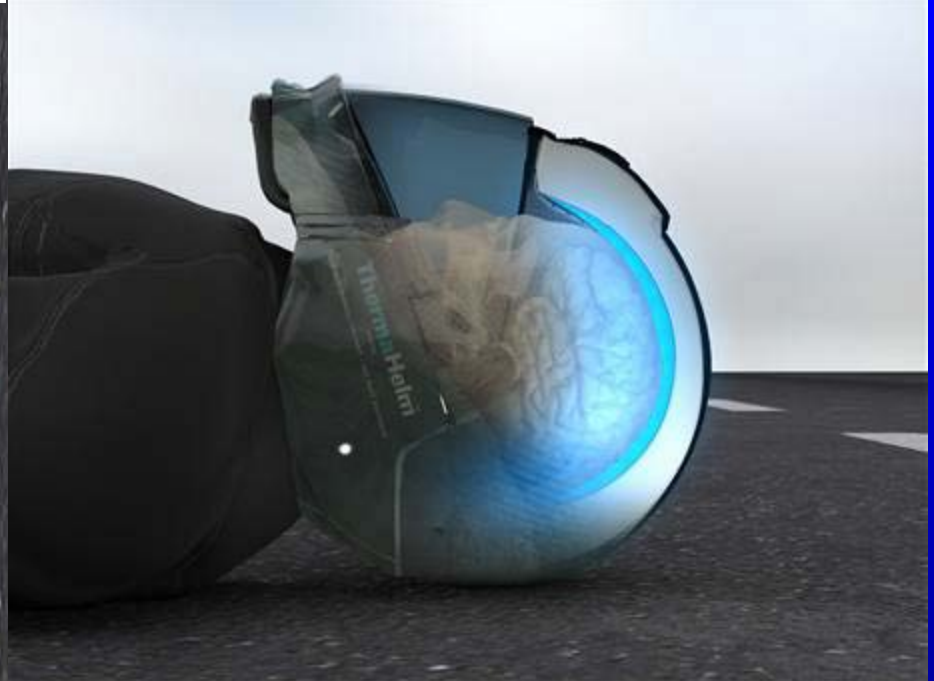
RhinoChill

selektivní chlazení
mozku

perfluorocarbon 4°C
intranazálně



The RhinoChill System



Jak kontrolovat teplotu



postupy se liší podle zvolené cílové teploty

pacienti po KPR jsou často hypotermní

30 ml/kg 4°C chladného roztoku sníží teplotu jádra o 1 – 1,5 °C

použitelné jakékoliv metody od chlazení ledem po iv cooling a ECMO

nejsou data favorizující některou metodu

Hypotermie – praktický postup na KARIM - ročník 2006

Dle současných poznatků by řízená hypotermie neměla být používána u pacientů s těžkým kardiogenním šokem, u těhotných a u nemocných s primární koagulopatií.

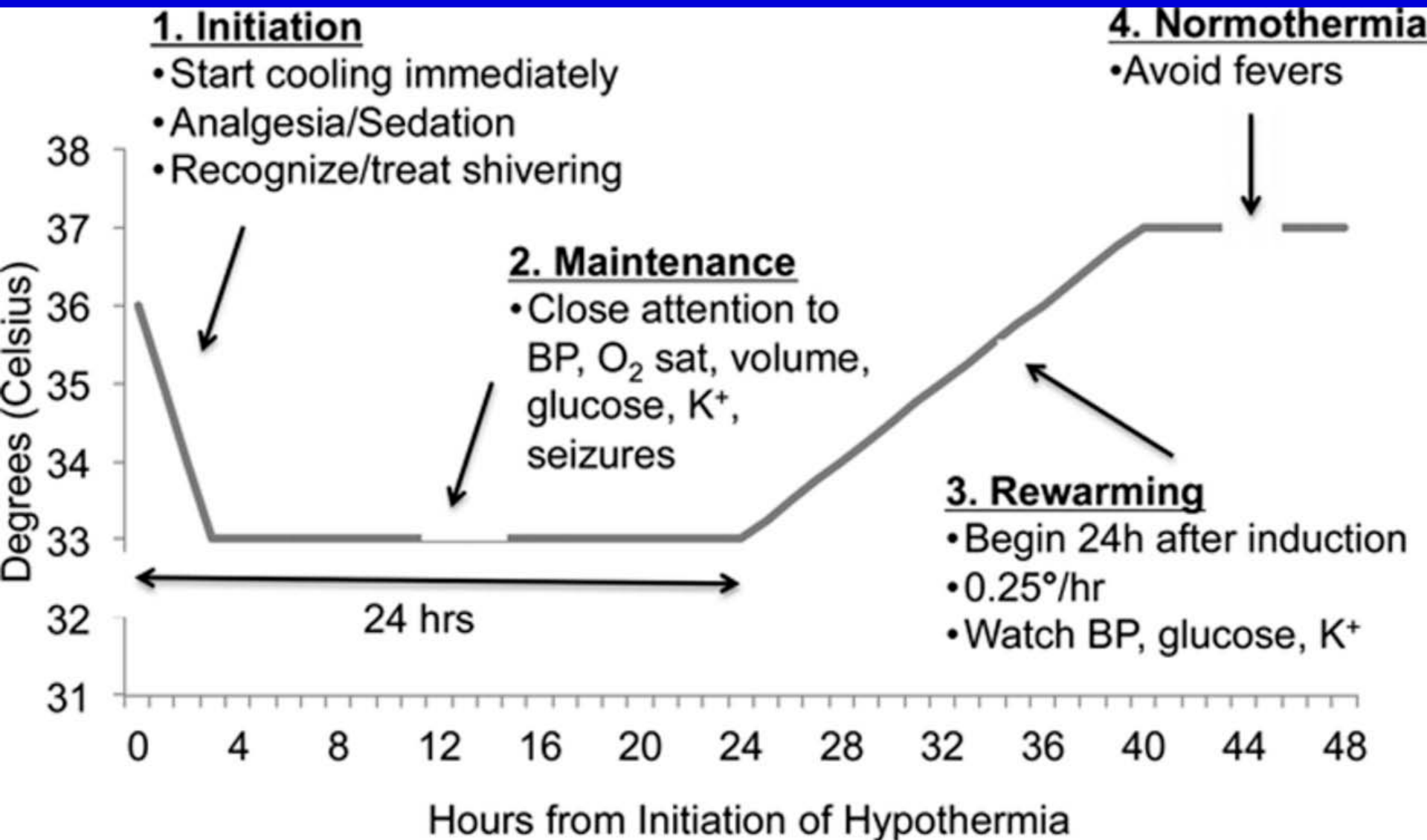
Trombolytická léčba není kontraindikací použití řízené hypotermie.

Způsob chlazení

infúze 30ml/kg krystaloidů s teplotou 4°C do periferní žíly během 30-60 minut.

následné udržování tělesné teploty v rozmezí 32 - 34°C povrchovým nebo intravenózním chlazením po dobu minimálně 24.hodin u pacientů po resuscitaci. V jiných indikacích je vhodné pokračovat v zavedené hypotermii po dobu 48-72.hodin, v případě zvýšeného ICP u pacientů s KCP i déle.

Phases of hypothermia.



Zahřívání do normotermie !

optimálně rychlostí 0,25 – 0,5°C/hodinu !



Rebound hypertermie



Although the effect of elevated temperature on outcome is not proven, it seems reasonable to treat hyperthermia occurring after cardiac arrest with antipyretics and to consider active cooling in unconscious patients.

The development of hyperthermia after a period of mild induced hypothermia (rebound hyperthermia) is associated with increased mortality and worse neurological outcome.

Bro-Jeppesen J, Hassager C, Wanscher M, et al. Post-hypothermia fever is associated with increased mortality after out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation 2013;84:1734–40.181.

Leary M, Grossestreuer AV, Iannaccone S, et al. Pyrexia and neurologic outcomes after therapeutic hypothermia for cardiac arrest. Resuscitation 2013

Nežádoucí účinky hypotermie

ovlivňuje koagulaci a může vést ke krvácivým projevům, tento efekt je zanedbatelný a nebyl potvrzen v klinických studiích

ovlivňuje imunitní systém, zvyšuje incidenci infekcí- typicky pneumonie

během mírné hypotermie bývá zvýšena hladina sérových amyláz, význam však nejasný

metabolismus sedativ je během hypotermie snížen až na 30% při teplotě jádra 34°C. Normalizuje se při dosažení 37 °C

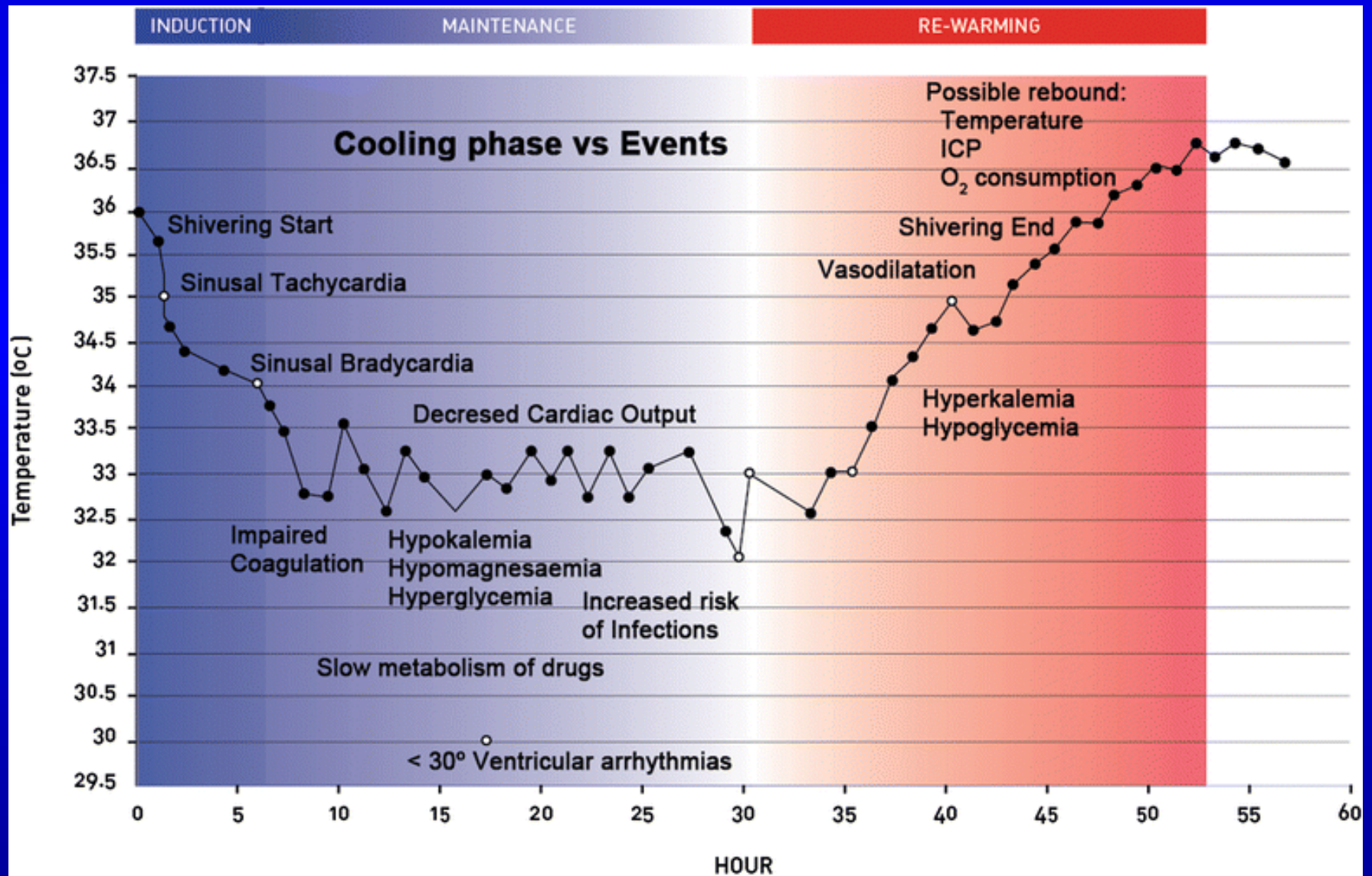
Nežádoucí účinky hypotermie

- elektrolytová dysbalance
- zvýšené riziko infekcí
- trombocytopenie
- koagulopatie
- arytmie, bradykardie
- pankreatitida
- vzestup ICP při zahřívání
- třesavka

Léčba třesu

1. zahřívání kožního povrchu (končetin v případě povrchového chlazení)
2. propofol 5-50 mcg/kg/min
dexmedetomidin 1 mcg/kg/10min dále infúze
0,3-1,5 mcg/kg/hod
fentanyl 25-75 mcg
magnézium
3. nedepolarizující svalová relaxancia

Nežádoucí účinky – hlavně při tt pod 34°C



**Akutní diseminovaná
encephalomyelitida**
Level IV

**Grand mal
křeče**
Level IV

**Srdeční zástava
z nekardiálních
příčin**
Level IV

**Účinnost
klinicky ověřena**

**Peroperačně
(kardiochirurgie, cévní
a neurochirurgie)**
Level III

**Perinatální
asfyxie**
Level I

**Post anoxická
encephalopatie
KT/KF**
Level I

**Post anoxická
encephalopatie
Asystolie/PE**
Level III

**KCP- zlepšený
outcome**
Level IIA

**Minimalizace poškození
myokardu během
ischémie/reperfúze**
Level III

**Možné indikace k použití
řízené hypotermie**

KCP- snížení ICP
Level I

**Prevence poškození
myokardu v
kardiochirurgii**
Level IV

Ischemie míchy
Level IV

SAK
Level IV

**CMP- zlepšený
outcome**
Level III

**CMP-
snížení ICP**
Level III

**Léčba kardiogenního
šoku**
Level III

**Prevence
postkontrastní
nephropatie**
Level III

**Jaterní
encephalopatie
(snížení ICP)**
Level III

**Bakteriální
meningitida**
Level III

**ARDS
zlepšení oxygenace**
Level IV

Míšní kontuze
Level IV

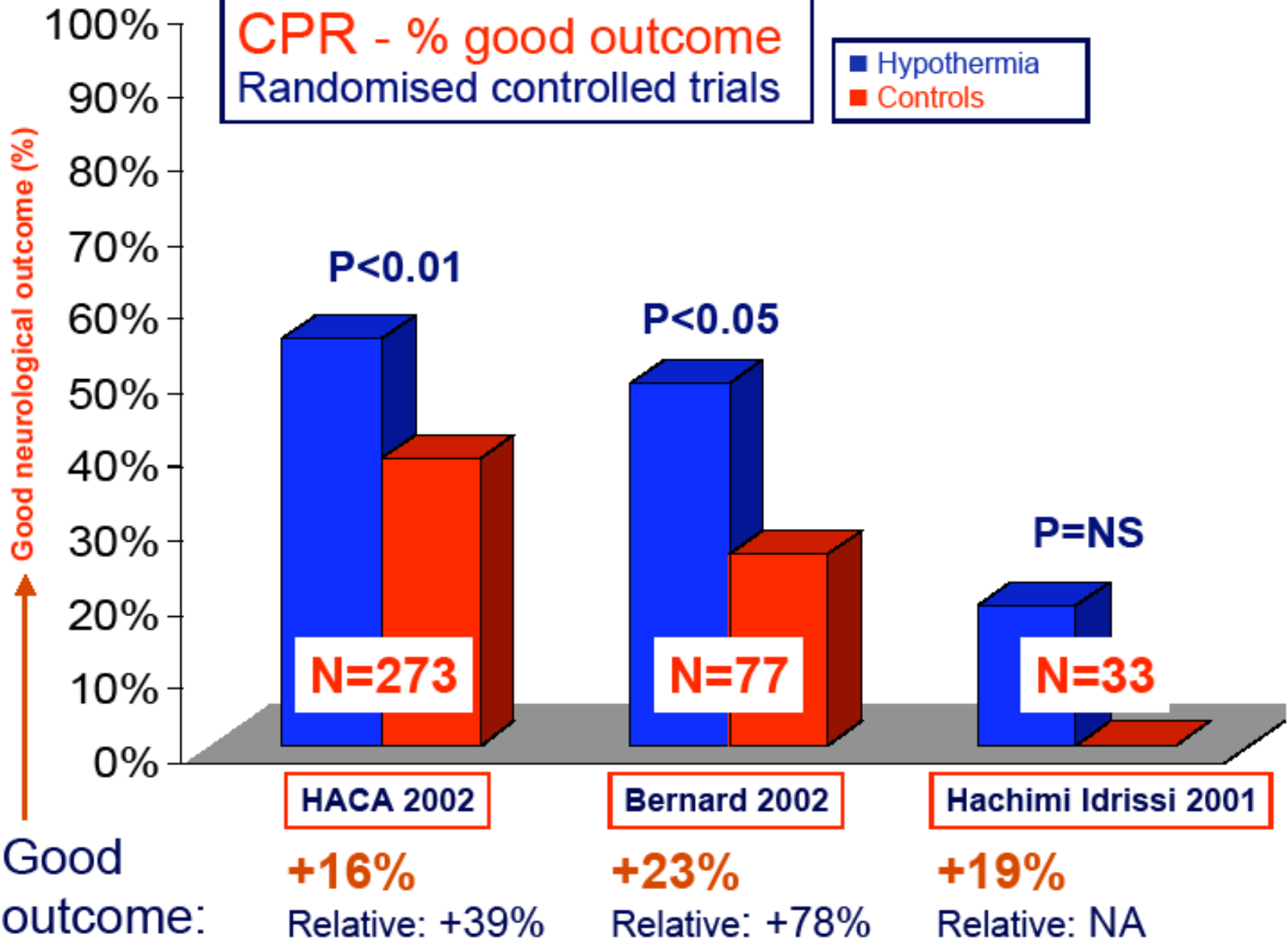
**Léčba horečky při neurologickém
onemocnění**
Level IIB

Anoxické poškození mozku po náhlé zástavě oběhu



CPR - % good outcome
Randomised controlled trials

■ Hypothermia
■ Controls



Léčebná hypotermie

Součást doporučených postupů (EBM grade B) u nemocných úspěšně resuscitovaných po NZO

„ ... pacienti v bezvědomí s obnoveným oběhem po NZO by měli být chlazení na 32-34°C po dobu 12-24 hodin...

...když výchozí „ rytmus “ byla komorová fibrilace...”

„ ... chlazení může být přínosné i po jiných rytmech vedoucích K NZO v nemocnici...”

International Liason Committee for Resuscitation.

Postresuscitation support, **Circulation 2005**

ERC Statement on targeted temperature Management – december 2013

Therapeutic hypothermia following cardiac arrest:

In the first of these studies, the induction of hypothermia using 2 L of ice-cold normal saline in patients with return of spontaneous circulation (ROSC) after OHCA did not improve survival to hospital discharge compared with those in whom cooling was delayed until arrival at hospital.

Kim F, Nichol G, Maynard et al. Effect of Prehospital induction of Mild Hypothermia on Survival and Neurological Status Among Adults With Cardiac Arrest. Jama 2013

Targeted Temperature Management at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest

Nielse N, Wetterslev J, Cronberg et al. N Engl J Med 2013

There was no difference in all cause mortality, the primary end point, between the two groups.

Two questions about the treatment of patients with ROSC after out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) arise from these studies:

1. Should ice-cold intravenous fluid continue to be used for inducing hypothermia prehospital?
2. Should the target temperature be **32-34°C or 36°C** for the management of comatose cardiac arrest survivors with ROSC?

ORIGINAL ARTICLE

Targeted Temperature Management
at 33°C versus 36°C after Cardiac ArrestNiklas Nielsen, M.D., Ph.D., Jørn Wetterslev, M.D., Ph.D., Tobias Cronberg, M.D., Ph.D.,
David Erlinge, M.D., Ph.D., Yvan Gasche, M.D., Christian Hassager, M.D., D.M.Sci.,

mezinárodní studie 960 pts v bezvědomí po out-of-hospital
srdeční zástavě a úspěšné KPR s předpokládanou kardiální
příčinou

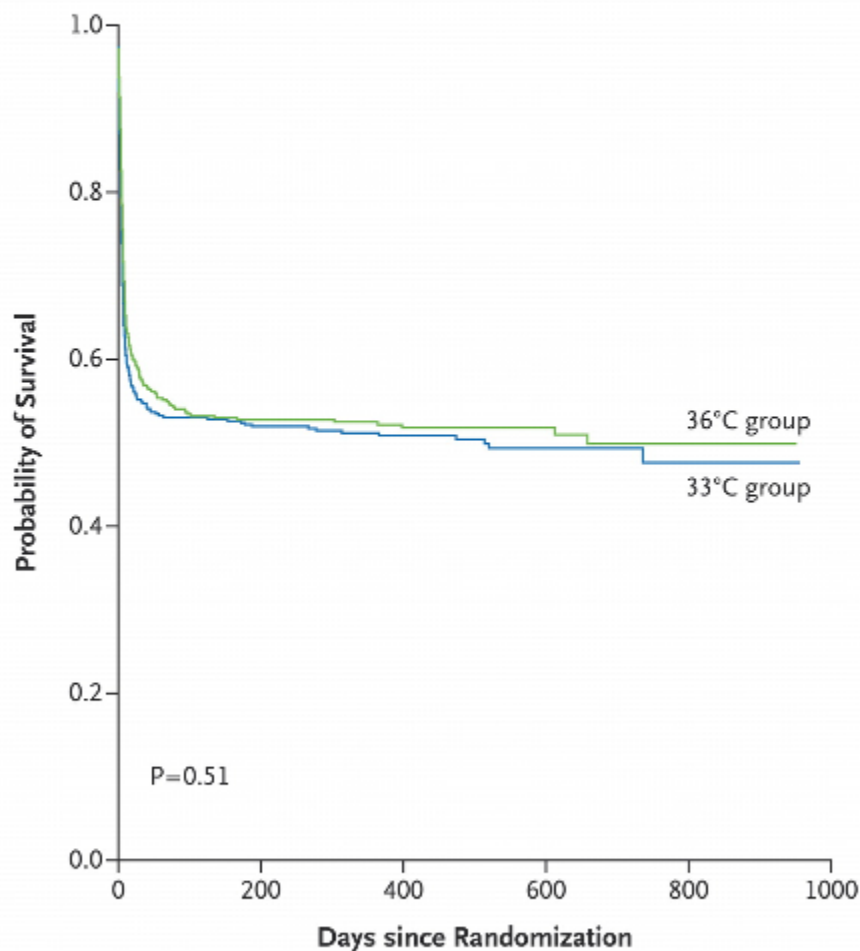
chlazení na 33°C (50% pts) nebo 36°C (48% pts)

primární outcome – mortalita

sekundární outcome – špatný neurologický výstup nebo smrt 180 den -
hodnoceno CPC (Cerebral Performance Category) nebo
modifikovanou Rankinovou škálou

výsledek – **54 % vs 52 %** pacientů se špatným výsledkem (CPC)
resp. **shodný výsledek** hodnocený Rankinovou škálou (52
% v obou skupinách)

analýza prognostických faktorů shodná v obou skupinách

[HOME](#)[ARTICLES & MULTIMEDIA ▾](#)[ISSUES ▾](#)[SPECIALTIES & TOPICS ▾](#)[FOR AUTHORS ▾](#)[CME ▾](#)**No. at Risk**

33°C group	473	230	151	64	15
36°C group	466	235	144	68	12

Figure 2. Probability of Survival through the End of the Trial.

Shown are Kaplan–Meier estimates of the probability of survival for patients assigned to a target temperature of either 33°C or 36°C and the number of patients at risk at each time point. The P value was calculated by means of Cox regression, with the effect of the intervention adjusted for the stratification variable of study site.



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

HOME

ARTICLES & MULTIMEDIA ▾

ISSUES ▾

SPECIALTIES & TOPICS ▾

FOR AUTHORS ▾

CME >

ORIGINAL ARTICLE

Therapeutic Hypothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Children

Frank W. Moler, M.D., Faye S. Silverstein, M.D., Richard Holubkov, Ph.D., Beth S. Slomine, Ph.D., James R. Christensen, M.D.,

295 dětí (stáří 2 dny až 18 let) po out-of-hospital zástavě a KPR v bezvědomí

2 skupiny - 33°C a normotermie 36 °C

prim. outcome- přežití 12 měsíců a neurologický výstup hodnocený Vineland Adaptive Behavior Scales, second edition (VABS-II), skóre > 70

VABS II hodnocení na škále od 20 do 160

bez signifikantního rozdílu v primárním outcome

podobná incidence infekcí, závažných arytmií, spotřeba krevních derivátů a 28-denní mortality

všichni pacienti v bezvědomí s ROSC po srdeční zástavě mají být chlazení na teplotu mezi 32 a 36°C udržovanou konstantně 24 hodin

2010 – pacienti v bezvědomí po out-of-hospital KPR pro komorovou fibrilaci mají být chlazení na 32 - 34°C na 12 – 24 hodin

2010 hypotermie může být použita u všech pacientů s ROSC v nemocnici s jakýmkoliv iniciálním rytmem nebo u out-of-hospital KPR s iniciální asystolií nebo bezpulzovou elektrickou aktivitou

Targeted Temperature Management

2015 (Updated): All comatose (ie, lacking meaningful response to verbal commands) adult patients with ROSC after cardiac arrest should have TTM, with a target temperature between 32°C and 36°C selected and achieved, then maintained constantly for at least 24 hours.

2010 (Old): Comatose (ie, lacking of meaningful response to verbal commands) adult patients with ROSC after out-of-hospital VF cardiac arrest should be cooled to 32°C to 34°C for 12 to 24 hours. Induced hypothermia also may be considered for comatose adult patients with ROSC after IHCA of any initial rhythm or after OHCA with an initial rhythm of pulseless electrical activity or asystole.

základ - aktuální studie s vysokou kvalitou (33 vs 36°C) se stejným outcomem v obou skupinách
lékař může volit z širšího spektra doporučené cílové teploty
zvolené cílená teplota závisí na preferencích lékaře a klinických faktorech

Why: Initial studies of TTM examined cooling to temperatures between 32°C and 34°C compared with no well-defined TTM and found improvement in neurologic outcome for those in whom hypothermia was induced. A recent high-quality study compared temperature management at 36°C and at 33°C and found outcomes to be similar for both. Taken together, the initial studies suggest that TTM is beneficial, so the recommendation remains to select a single target temperature and perform TTM. Given that 33°C is no better than 36°C, clinicians can select from a wider range of target temperatures. The selected temperature may be determined by clinician preference or clinical factors.

Udržování normotermie po 24 hod



Continuing Temperature Management Beyond 24 Hours

2015 (New): Actively preventing fever in comatose patients after TTM is reasonable.

Why: In some observational studies, fever after rewarming from TTM is associated with worsened neurologic injury, although studies are conflicting. Because preventing fever after TTM is relatively benign and fever may be associated with harm, preventing fever is suggested.

2015 – aktivní udržování normotermie po intervalu hypotermie je rozumné

některé studie prokazují zhoršený neurologický outcome u pacientů s horečkou po vyvedení z hypotermie

prevence horečky a udržování normotermie je relativně bezpečné a horečka může být spojena s horším výsledkem – prevence horečky po vyvedení z řízené hypotermie je doporučeno

Chlazení před přijetím do nemocnice

JAMA The Journal of the
American Medical Association

[Home](#)

[Current Issue](#)

[All Issues](#)

**Effect of Prehospital Induction of Mild Hypothermia
on Survival and Neurological Status Among Adults
With Cardiac Arrest**

A Randomized Clinical Trial FREE

Francis Kim, MD¹; Graham Nichol, MD, MPH¹; Charles Maynard, PhD²; Al Hallstrom, PhD³; Peter

2014

1359 patients (583 with VF and 776 without VF)

2000 ml FR 4°C co nejdříve po obnovení oběhu

snížení TT o 1°C, dosažení cílové teploty 34 °C o 1 hodinu dříve

**bez vlivu na neurologický status u pacientů s VF i se zástavou,
častější zástava oběhu během transportu a vyšší výskyt
plicního edému**



GUIDELINES
2015 | CPR & ECC

Out-of-Hospital Cooling

2015 (New): The routine prehospital cooling of patients with rapid infusion of cold IV fluids after ROSC is not recommended.

Why: Before 2010, cooling patients in the prehospital setting had not been extensively evaluated. It had been assumed that earlier initiation of cooling might provide added benefits and also that prehospital initiation might facilitate and encourage continued in-hospital cooling. Recently published high-quality studies demonstrated no benefit to prehospital cooling and also identified potential complications when using cold IV fluids for prehospital cooling.

rutinní chlazení v přednemocniční péči o pacienty po KPR a ROSC infuzí chladných roztoků není doporučeno



EUROPEAN
RESUSCITATION
COUNCIL

RESUSCITATION

OFFICIAL JOURNAL OF THE
EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL



E
R
C
European
Resuscitation
Council

European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015
Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015[☆]

Jerry P. Nolan^{a,b,*}, Jasmeet Soar^c, Alain Cariou^d, Tobias Cronberg^e,
Véronique R.M. Moulaert^f, Charles D. Deakin^g, Bernd W. Bottiger^h, Hans Fribergⁱ,
Kjetil Sunde^j, Claudio Sandroni^k

udržovat konstantní cílovou teplotu mezi 32 a 36°C

není jasné, zda některé subpopulace pacientů profitují z hypotermie nebo z normotermie

TTM je doporučena u pacientů po out-of-hospital KPR s iniciálním defibrilovatelným rytmem, kteří zůstávají v bezvědomí po ROSC (silné doporučení, nízká kvalita důkazu)

TTM je navrhována pro pacienty po OHCA s iniciálním nedefibrilovatelným rytmem.....(slabé doporučení, velmi nízká kvalita důkazu)

TTM je navrhována pro pacienty po IHCA s jakýmkoliv iniciálním rytmem..... (slabé doporučení, velmi nízká kvalita důkazu)

pokud je pacient chlazen, je navrhováno trvání hypotermie na 24 hod. (slabé doporučení, velmi nízká kvalita důkazu)

It is clear that the optimal target temperature after cardiac arrest is not known and that more high-quality large trials are needed.

Chlazení před přijetím do nemocnice



rozporné údaje ze studií s chlazením pacientů v přednemocniční péči

zvýšené riziko opětovné zástavy oběhu, plicního edému při chlazení bolusy chladných roztoků

Based on this evidence, prehospital cooling using a rapid infusion of large volumes of cold intravenous fluid immediately after ROSC **is not recommended.**

**Gál R., Slezák M., Zimová I., Čundrle I., Ondrášková H.,
Seidlová D.**

**Therapeutic hypothermia with target temperature of 34-35° in
patients after out-of-hospital cardiac arrest.
Bratisl Lek Listy 2009; 110(4):222-225.**

**43. patients after out of hospital cardiac arrest admitted at University
Hospital Brno were included in the cohort study.**

**Good outcomes at hospital discharge were achieved in 21 out of
43(49%) patients.**

**The study confirmed feasibility, safety and possible efficacy of
the mild hypothermia 34-35°C in patients after cardiac arrest.**

Naše doporučení

všichni pacienti v bezvědomí s ROSC po srdeční zástavě mají být chlazení na teplotu mezi **34 a 36°C** udržovanou konstantně **24** hodin

zvolené cílená teplota závisí na preferencích lékaře a klinických faktorech

doporučujeme udržování **normotermie** po vyvedení z mírné hypotermie

Také dosažení a udržení TT 36°C vyžaduje aktivní přístup!

