

Łagodna hipotermia terapeutyczna po nagłym zatrzymaniu krążenia

Mild therapeutic hypothermia after sudden cardiac arrest

Tomasz Franciszek Klimczuk^{1*}, Julia Maria Kubica^{1*}, Michał Kasprzak¹, Maria Bogdan¹,
Agnieszka Strahl², Krzysztof Pstrągowski¹

¹Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Katedra i Zakład Promocji Zdrowia *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

Wysoką śmiertelność wśród pacjentów, u których osiągnięto powrót spontanicznego krążenia po jego zatrzymaniu, można przypisać różnym procesom patofizjologicznym. Działająca wielokierunkowo łagodna hipotermia terapeutyczna (MTH) jest – jak dotąd – jedyną terapią, w odniesieniu do której udowodniono, że zwiększa przeżywalność pacjentów po zatrzymaniu krążenia. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne w 2012 roku przyznało hipotermii terapeutycznej stosowanej po nagłym zatrzymaniu krążenia najwyższą klasę wskazań I/B. Hipotermia, ze względu na swój skomplikowany mechanizm, wywiera zarówno pożądane, jak i niepożądane działania na organizm. Sposób jej stosowania i monitorowania są nadal kwestią sporną. Celem niniejszej pracy było podsumowanie obecnej wiedzy na temat stosowania MTH po nagłym zatrzymaniu krążenia.

Słowa kluczowe: hipotermia terapeutyczna, zatrzymanie krążenia, łagodna hipotermia

(Folia Cardiologica 2015; 10, 1: 19–24)

Łagodna hipotermia terapeutyczna po nagłym zatrzymaniu krążenia

Wysoką śmiertelność wśród pacjentów, u których osiągnięto powrót spontanicznego krążenia po jego zatrzymaniu, można przypisać różnym procesom patofizjologicznym w obrębie wielu organów i tkanek, które są skutkiem niedokrwienia z następczą reperfuzją [1]. Działająca wielokierunkowo łagodna hipotermia terapeutyczna (MTH, *mild therapeutic hypothermia*) jest – jak dotąd – jedyną terapią, w odniesieniu do której udowodniono, że zwiększa przeżywalność pacjentów po zatrzymaniu krążenia [2, 3]. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*) w 2012 roku przyznało hipotermii terapeutycznej stosowanej po nagłym zatrzymaniu krążenia najwyższą klasę wskazań I/B [4]. Postępowanie to

rekomendują także zarówno Europejska, jak i Polska Rada Resuscytacji [5].

Okno terapeutyczne łagodnej hipotermii

Terapeutyczną hipotermię należy rozpocząć jak najszybciej po nagłym zatrzymaniu krążenia [2]. W badaniach na zwierzętach dowiedziono, że im wcześniej rozpocznie się indukcję hipotermii terapeutycznej, tym szybciej zostanie osiągnięta temperatura docelowa i oba te parametry (czas i temperatura) przekładają się na dobry stan neurologiczny [6]. W randomizowanych badaniach Bernard i wsp. [7, 8] nie wykazali wpływu natychmiastowego chłodzenia na miejscu zdarzenia na przeżywalność i poprawę stanu neurologicznego.

W modelu zwierzęcym hipotermia terapeutyczna przerywająca kaskadę procesów patofizjologicznych powinna być

*Tomasz Franciszek Klimczuk oraz Julia Maria Kubica są równorzędnymi pierwszymi autorami tej publikacji.

wdrożona w czasie od 30 minut do 6 godzin od zatrzymania krążenia [6]. Rzeczywisty okres od przywrócenia krążenia do wdrożenia hipotermii pozostaje nieznany, a w aktualnych standardach nie określono, do kiedy rozpoczęcie hipotermii przynosi korzyści. Podstawą większości lokalnych protokołów są badania grupy HACA (*Hypothermia After Cardiac Arrest*) i Bernarda [3, 9], w których przyjmuje się rozpoczęcie hipotermii do 6 godzin od powrotu krążenia.

Optymalnego czasu trwania hipotermii nie zdefiniowano. W aktualnych zaleceniach dotyczących hipotermii terapeutycznej, wydanych przez Europejską Radę Resuscytacji, wskazuje się na zakres 12–24 godzin utrzymywania stanu hipotermii w okresie po resuscytacji [5]. Obecnie nie ma danych na temat wydłużenia fazy chłodzenia do 48–72 godzin. Nieznana pozostaje także docelowa temperatura chłodzenia. Lopez-de-Sa [10], porównując dwie grupy pacjentów poddanych hipotermii, odpowiednio, do temperatury 32 °C lub 34 °C, wnioskuje o wyższym odsetku poprawy neurologicznej w grupie pacjentów chłodzonych do niższej temperatury. Doniesieniem tym przeczy badanie Nielsen i wsp. [11]. W analizie skonstruowanej jako *intention-to-treat* nie wykazano wyższości w zakresie poprawy neurologicznej w grupie chłodzonej do temperatury 33 °C w porównaniu z grupą chłodzoną do 36 °C – zarówno w całej badanej populacji, jak i w definiowanych podgrupach. Należy jednocześnie zauważyć, że średnia temperatura chłodzenia w całej populacji była wyższa od 33 °C, a pierwsze odchylenie standardowe przekraczało 34 °C. Niestety, autorzy nie podają wyników porównania grupy pacjentów, u których osiągnięto i utrzymano docelową temperaturę 33 °C względem grupy normotermii.

Konwencjonalne i nowe techniki chłodzenia organizmu

Idealny system chłodzenia organizmu nie został jeszcze opracowany. Perfekcyjne urządzenie umożliwiłoby bardzo szybkie obniżenie temperatury ciała, preferencyjne chłodzenie docelowych narządów, łatwy transport oraz możliwość stosowania w trakcie resuscytacji krążeniowo-oddechowej [12].

Nie określono standardowego podejścia, więc lekarz powinien rozważyć, która z wielu metod sprawdzi się najlepiej w indywidualnym przypadku [12]. Do najbardziej rozpowszechnionych technik należą chłodzenie powierzchniowe i chłodzenie inwazyjne.

Chłodzenie powierzchniowe jest stosunkowo prostą i łatwo dostępną techniką, dlatego istnieje możliwość zastosowania tej metody w warunkach przedszpitalnych. Potrzeba jednak 2–8 godzin, aby temperaturę ciała obniżyć do pożądanego poziomu [13]. W metodzie tej zastosowanie znalazły: worki z lodem, koce/blankiety z przepływającą wewnątrz zimną wodą lub powietrzem, kąpiele w alkoholu, zanurzenie w zimnej wodzie (obecnie niestosowane) oraz

zamrożone dedykowane okłady (*Emcools Medical Cooling Systems AG*) [14]. Powszechnie stosowane są także systemy chłodzenia powierzchniowego z wykorzystaniem sterowania komputerowego, tj. *Blanketrol III*, *Cincinnati Sub-Zero*; *CritiCool*, *Medical ThermoRegulation Expertise*; *Arctic Sun*, Bard [15]. Wadą powierzchniowego chłodzenia, oprócz czasu obniżania temperatury, jest także zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia dreszczy [16]. W ostatnich latach zastosowano nowe nieinwazyjne metody selektywnego chłodzenia mózgu – w praktyce stosuje się chłodzące czapki i hełmy. Wykazują one jednak słabą skuteczność w obniżaniu temperatury głębokich warstw mózgu, ponieważ występują trudności z precyzyjnym utrzymaniem równomiernej temperatury [14, 17]. Metodą łatwą w użyciu jest chłodzenie jam nosogardła (*RhinoChill*, *BeneChill Inc.*, CA USA) – niestety, mimo obiecujących badań pilotażowych, nie jest stosowana ze względu na ryzyko odmrożenia twarzy i nosa [18].

Wśród inwazyjnych metod chłodzenia organizmu można wyróżnić:

- doświadczalne: zimne wlewy do tętnicy szyjnej, perfuzja z tętnicy szyjnej z pozaustrojowym chłodzeniem krwi, płukanie otrzewnej;
- historyczne: przemywanie nosa schłodzoną wodą, przemywanie nosowo-żołądkowe oraz odbytnicy;
- powszechnie stosowane: infuzje zimnych dożylnych płynów (4 °C); krążenie pozaustrojowe oraz cewniki wewnątrznaczyniowe [19, 20].

Infuzje zimnych dożylnych płynów okazały się dobrze tolerowane i możliwe do zastosowania nawet w warunkach przedszpitalnych. Wykazano, że zastosowanie zimnego płynu Ringera zaraz po przywróceniu spontanicznego krążenia poprawia neurologiczne wyniki u osób z nagłym zatrzymaniem krążenia. Obserwacje te nie potwierdziły się w badaniach randomizowanych. Wlew 30 ml/kg mc./h schłodzonego płynu powoduje obniżenie temperatury o 2,5–3,3 °C/h i jest powszechnie stosowany w połączeniu z innymi metodami. Jak dotąd, nie wykazano szkodliwych działań niepożądanych tej metody [8, 21–23].

Innym sposobem doprowadzenia do terapeutycznej hipotermii jest zastosowanie urządzeń, które wykorzystują przepływ krwi w obiegu pozaustrojowym, takich jak: terapia nerkozastępcza (obecnie niewykorzystywana w neuroprotekcji po nagłym zatrzymaniu krążenia) i pozaustrojowy oksygenator membranowy (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*). Pozwala on na szybkie obniżenie temperatury ciała o 4,0–6,0 °C/h oraz utlenowanie krwi w trakcie reanimacji. Ta metoda jest najbardziej wydajna w obniżaniu temperatury ciała, jednak poważne ograniczenia techniczne i logistyczne ograniczają możliwość jej stosowania do wybranych ośrodków [24].

Powszechnie wykorzystywany inwazyjny sposób wprowadzania w stan hipotermii terapeutycznej to zastosowanie urządzenia do zewnętrznej wymiany ciepła, którego

głównym celem jest cyrkulacja schłodzonej solanki poprzez specjalne cewniki (zaopatrzone w kanały, w których krąży solanka) wprowadzone do żyły głównej górnej lub dolnej (*Thermogard XP Temperature Management System*, Zoll). Jest to stosunkowo szybka metoda chłodzenia (1,5–3,5 °C/h), relatywnie łatwa do zastosowania, która umożliwia stabilną kontrolę temperatury ciała, zarówno w fazie chłodzenia, jak i ogrzewania, bez większych powikłań [15, 25].

Wymienione wyżej metody można zastosować także równocześnie w celu osiągnięcia MTH. W szczególności chłodzenie powierzchniowe może być łączone z metodą inwazyjną i infuzją zimnych płynów [26].

Monitorowanie temperatury ciała

W aktualnych wytycznych dotyczących zaawansowanych zabiegów resuscytacyjnych zaleca się utrzymywanie temperatury ciała pacjentów na łagodnym poziomie (32–34 °C) [5], ale po opublikowaniu badania Nielsena [11] ILCOR (*International Liaison Committee on Resuscitation*) akceptuje temperaturę docelową na poziomie 36 °C do czasu opublikowania nowych zaleceń tj. 2015 roku. Niezmiennie pozostają natomiast zalecenia dotyczące nieprzytomnych pacjentów z zawałem serca powikłanym zatrzymaniem krążenia [4].

Niezależnie od sposobów wprowadzania hipotermii niezbędne są dokładne, ciągłe pomiary temperatury głębokiej pacjenta [12]. Ważne, aby wziąć pod uwagę, że temperatura mózgu może się różnić od temperatury ciała o 0,1–0,2 °C [27]. Istnieje wiele sposobów monitorowania temperatury głębokiej ciała pacjenta, między innymi: czujniki mierzące temperaturę błony bębenkowej, czujniki doodbytnicze, wewnątrzpęcherzowe, przełykowe, dopochwowe lub pomiary z użyciem cewnika wprowadzonego do tętnicy płucnej albo systemowej [27, 28].

Najczęściej pomiarów temperatury dokonuje się za pomocą czujników umieszczanych w pęcherzu moczowym, przełyku, tętnicy płucnej lub systemowej ze względu na największą dokładność i wiarygodność wyników. Temperatura mierzona na błonie bębenkowej lub w odbycie nie jest miarodajna ze względu na występowanie zanieczyszczeń oraz wpływ warunków zewnętrznych [29]. Podczas monitorowania przebiegu hipotermii zaleca się dokonywanie pomiarów w co najmniej dwóch różnych miejscach, co zwiększa dokładność uzyskanych wyników [30].

Fazy hipotermii terapeutycznej

Hipotermia terapeutyczna charakteryzuje się trzema fazami:

- fazą indukcji hipotermii, której celem jest uzyskanie temperatury poniżej 34 °C, a następnie, w jak najkrótszym czasie, temperatury docelowej [31];

- fazą utrzymania hipotermii, której celem jest ścisła kontrola temperatury ciała na poziomie 32–34 °C z niewielkimi odchyleniami lub bez odchyżeń [2, 31];
- fazą ogrzewania ciała, charakteryzującą się wolnym i kontrolowanym zwiększaniem temperatury ciała pacjenta; tempo wzrostu temperatury zwykle wynosi 0,25–0,5 °C na godzinę; jeśli w celu kontroli podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego hipotermia musi być przedłużona (> 48 h), to stosuje się ogrzewanie w tempie 1–2 °C na dzień, aby uniknąć wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego z odbicia [2, 22, 26].

Każdemu z powyższych etapów towarzyszą pewne problemy, nie tylko przy ich wprowadzaniu, ale także w utrzymaniu ich prawidłowego przebiegu. W fazie indukcji hipotermii istnieje najwyższe ryzyko zaburzeń elektrolitów, hipowolemii oraz hiperqlikemii [32]. Faza ta charakteryzuje się największą zmiennością stanu pacjenta (wentylacji, wolemii, elektrolitemii, dreszczy). Ryzyko tych zaburzeń można zmniejszyć poprzez jak najszybsze przeprowadzenie fazy indukcji, czyli skrócenia do minimum czasu między fazą indukcji a osiągnięciem stabilnej fazy utrzymania hipotermii [32, 33]. Wspomniana faza utrzymania hipotermii charakteryzuje się zwiększoną stabilnością organizmu pacjenta, a także zmniejszonym prawdopodobieństwem wystąpienia dreszczy i niższym ryzykiem utraty elektrolitów i hipowolemii [32]. Z kolei podczas fazy ponownego ogrzewania temperaturę ciała pacjenta należy zwiększać bardzo powoli. Zbyt szybkie ogrzanie ciała może spowodować zaburzenia równowagi elektrolitowej (szczególnie hiperkaliemię) wywołane przez zmiany w stężeniu jonów między środowiskiem wewnątrz- i zewnątrzkomórkowym. Ponadto podczas ogrzewania może się zwiększyć wrażliwość ciała na insulinę. Powolne ogrzewanie ciała może obniżyć ryzyko hipoglikemii u pacjentów leczonych insuliną. Co więcej, badania na zwierzętach oraz wiele obserwacji klinicznych wskazuje, że zbyt szybkie ogrzewanie ciała pacjenta może prowadzić do zanku części, a nawet wszystkich efektów ochronnych hipotermii terapeutycznej [31, 33]. Odnotowano, że szybkie ogrzewanie ciała osoby po operacji serca w warunkach hipotermii powoduje znaczny spadek saturacji żył szyjnych, co skutkuje niedotlenieniem mózgu [34].

Istotne jest, aby po fazie ogrzewania utrzymać ścisłą normotermię. Gorączka zwiększa niekorzystny wpływ niedotlenienia, pogłębiając uszkodzenie układu nerwowego [35]. Ponadto po zastosowaniu łagodnej hipotermii słabnie reaktywność naczyń mózgowych, w efekcie czego wzrasta ryzyko wystąpienia szkodliwych skutków gorączki [36].

Powikłania i praktyczne aspekty hipotermii terapeutycznej

Głównym działaniem niepożądanym występującym podczas wprowadzania hipotermii terapeutycznej są dreszcze. Po-

wodują one podwyższenie temperatury ciała i zwiększenie metabolizmu na poziomie komórkowym [28]. Można tego uniknąć poprzez ogrzewanie powierzchniowe, substytucję magnezu w fazie indukcji oraz utrzymanie stężenia magnezu powyżej 2 mmol/l w pozostałym okresie, zastosowanie środków sedatywnych i uspokajających oraz – w ostateczności – blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe [2, 14].

Podczas łagodnej hipotermii, zwłaszcza w fazie indukcji, dochodzi do zwiększenia diurezy. Przyczyniają się do tego następujące czynniki: zwiększenie wydalania peptydów natriuretycznych, hamowanie wydzielania hormonów antydiuretycznych, obniżone wchłanianie zwrotne – tubulopatia [12, 32, 37]. Skutkuje to hipowolemią, wzrostem wartości hematokrytu, upośledzeniem mikrokrążenia, dyselektroliitemią i zaburzeniami rytmu.

W fazie indukcji hipotermii dochodzi także do hipokaliemii. Korekta tego zaburzenia podczas ogrzewania organizmu może się przyczynić do rozwoju groźnej hiperkaliemii, ponieważ w tej fazie hipotermii zachodzi proces odwrotny [37].

Hipotermia powoduje zwiększenie stężenia glukozy we krwi, co prawdopodobnie jest spowodowane zmniejszonym wydzielaniem insuliny przez trzustkę oraz obniżoną wrażliwością komórek na insulinę [32]. Hiperglikemia często wiąże się z dodatkowymi powikłaniami u pacjentów, a według rejestru *The Hypothermia Network* stanowi niezależny czynnik złego rokowania, zatem niezbędne jest korygowanie stężenia glukozy egzogenną insuliną [37, 38].

U pacjentów poddanych terapeutycznej hipotermii może dojść do zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej. Rozpuszczalność gazów we krwi wzrasta wraz ze spadkiem temperatury ciała, co wymaga korekty matematycznej i najczęściej nie są konieczne zmiany w sposobie wentylacji mechanicznej ze względu na ryzyko zmniejszającej przepływ mózgowy hipokapnii [32].

Podczas hipotermii obserwuje się wzrost ryzyka zakażenia organizmu, zwłaszcza zapalenia płuc i sepsy występujących, odpowiednio, u 46% i 6% chłodzonych pacjentów [38]. Powikłania infekcyjne dotyczą przede wszystkim pacjentów po pozaszpitalnym nagłym zatrzymaniu krążenia pozostających w hipotermii dłużej niż 24 godziny [38]. Zjawisko to nie jest obserwowane w grupie pacjentów leczonych hipotermią po przebytych urazie czaszkowo-mózgowym bez zatrzymania krążenia, mimo wydłużenia fazy hipotermii do 48 godzin [39]. Ważnym, szeroko omawianym efektem MTH jest jej wpływ na

funkcję płytek krwi oraz aktywność enzymów krzepnięcia i fibrynolizy. W badaniach przeprowadzonych na pawianach wykazano, że czas krwawienia i agregacja płytek zależą od temperatury. Stwierdzono również odwracalność upośledzenia funkcji płytek po normalizacji temperatury [40]. W badaniu Wolberg i wsp. [41] dowiedziono, że w temperaturze powyżej 33°C występują jedynie niewielkie zaburzenia krzepnięcia, za które głównie jest odpowiedzialnie upośledzenie funkcji płytek, a istotne zaburzenie aktywności kaskady krzepnięcia dołącza się dopiero przy temperaturach poniżej 33°C [41]. To upośledzenie funkcji płytek i umiarkowane zmniejszenie krzepnięcia u pacjentów po zatrzymaniu krążenia wprowadzonych w łagodną hipotermię może mieć korzystny wpływ, gdyż wykazano wzmożoną tendencję zakrzepową po skutecznej resuscytacji krążeniowo-oddechowej [42, 43].

Zaburzenia wchłaniania, spowolnienie metabolizmu oraz zaburzenia eliminacji związane głównie z cytochromem P450 są przyczyną nieprawidłowego działania leków. Wydłuża się działanie środków uspokajających i blokujących płytkę nerwowo-mięśniową [44–46]. Odmienna jest sytuacja w przypadku leków blokujących ATP-zależną aktywację płytek. Osłabienie ich działania wiąże się ze zwiększonym ryzykiem ostrej zakrzepicy w stencie u pacjentów poddanych przezskórnym interwencjom wieńcowym [46, 47].

Wnioski

Zastosowanie MTH u pacjentów po nagłym zatrzymaniu krążenia jest użyteczną metodą ochrony przeciwko niedokrwiennej uszkodzeniu mózgu. Mimo udokumentowanej skuteczności jest to wciąż rzadko stosowana metoda. Należy zauważyć, że skuteczność metody w zakresie poprawy neurologicznej i przeżywalności pacjentów po pozaszpitalnym nagłym zatrzymaniu krążenia zwiększają się w przypadku jednoczesnego zastosowania z pierwotną angioplastyką wieńcową [48–50]. Doskonalenie metod indukcji hipotermii, kontroli temperatury oraz dalsze badania w celu zrozumienia wszystkich mechanizmów wpływających na protekcyjne działanie hipotermii, a także potencjalnych działań niepożądanych są niezbędne, aby ta strategia terapeutyczna była skutecznie i szeroko wykorzystywana.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Abstract

High mortality among survivors of sudden cardiac arrest results from multiple pathophysiological pathways. Acting in different directions, mild therapeutic hypothermia (MTH) constitutes the only available treatment method that has been proven to increase the survival after sudden cardiac arrest, and has found its place in the European Society of Cardiology guidelines in 2012. Hypothermia, due to its complex mechanism, exerts both desirable and undesirable effects. Therefore the mode of its application and monitoring are still a matter of question. The aim of this paper is to summarize the current knowledge on MTH after sudden cardiac arrest.

Key words: therapeutic hypothermia, cardiac arrest; mild hypothermia

(Folia Cardiologica 2015; 10, 1: 19–24)

Piśmiennictwo

- Hossmann K.A., Oschlies U., Schwindt W. i wsp. Electron microscopic investigation of rat brain after brief cardiac arrest. *Acta Neuropathol.* 2001; 101: 101–113.
- Neumar R.W., Nolan J.P., Adrie C. i wsp. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. *Circulation* 2008; 118: 2452–2483.
- The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 2002; 386: 549–556.
- Steg P.G., James S.K., Atar D. i wsp. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European society of cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2569–2619.
- Nolan J.P., Handley A.J., Koster R. i wsp. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. *Resuscitation* 2010; 67: S3–S189.
- Polderman K.H. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit. Care Med.* 2009; 37 (7 supl.): S186–S202.
- Bernard S.A., Smith K., Cameron P. i wsp. Induction of prehospital therapeutic hypothermia after resuscitation from nonventricular fibrillation cardiac arrest. *Crit. Care Med.* 2012; 40: 747–753.
- Bernard S.A., Smith K., Cameron P. i wsp. Induction of therapeutic hypothermia by paramedics after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Circulation* 2010; 122: 737–742.
- Bernard S.A., Gray T.W., Buist M.D. i wsp. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 557–563.
- Lopez-de-Sa E., Rey J.R., Armada E. i wsp. Hypothermia in comatose survivors from out-of-hospital cardiac arrest: pilot trial comparing 2 levels of target temperature. *Circulation* 2012; 126: 2826–2833.
- Nielsen N., Wetterslev J., Cronberg T. i wsp. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 2197–2206.
- Varon J., Acosta P. Therapeutic hypothermia: past, present, and future. *Chest* 2008; 133: 1267–1274.
- Al-Senani F.M., Graffagnino C., Grotta J.C. i wsp. 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.
- Taccone F.S., Donadello K., Beumier M. i wsp. When, where and how to initiate hypothermia after adult cardiac arrest. *Minerva Anestesiol.* 2011; 77: 927–933.
- Broessner G., Fischer M., Schubert G. i wsp. Update on therapeutic temperature management. *Crit. Care* 2012; 16 (supl. 2): A1.
- Mayer S.A., Kowalski R.G., Presciutti M. i wsp. Clinical trial of a novel surface cooling system for fever control in neurocritical care patients. *Crit. Care Med.* 2004; 32: 2508–2515.
- Harris B.A., Andrews P.J., Marshall I. i wsp. Forced convective head cooling device reduces human cross-sectional brain temperature measured by magnetic resonance: a non-randomized healthy volunteer pilot study. *Br. J. Anaesth.* 2008; 100: 365–372.
- Busch H., Fritz H., Eichwede F. i wsp. Intra-arrest cooling using a novel intra-nasal cooling method for immediate induction of therapeutic hypothermia in Germany. *Crit. Care* 2010; 14 (supl. 1): P320.
- Sterz F., Holzer M., Roine R. i wsp. Hypothermia after cardiac arrest: a treatment that works. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9: 205–210.
- 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.
- Kliegel A., Losert H., Sterz F. i wsp. 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.
- Bernard S., Buist M., Monteiro O. i wsp. Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a preliminary report. *Resuscitation* 2003; 56: 9–13.
- Safar P.J., Kochanek P.M. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 612–613.
- Sunde K. Therapeutic hypothermia with endovascular cooling. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2004; 12: 23–25.

25. Zeiner A., Holzer M., Sterz F. i wsp. Mild resuscitative hypothermia to improve neurological outcome after cardiac arrest. A clinical feasibility trial. Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) Study Group. *Stroke* 2000; 31: 86–94.
26. Alzaga A.G., Cerdan M., Varon J. Therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2006; 70: 369–380.
27. Tisherman S.A. Hypothermia and injury. *Curr. Opin. Crit. Care* 2004; 10: 512–519.
28. Nolan J.P., Morley P.T., Vanden Hoek T.L. i wsp. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 2003; 108: 118–121.
29. Wojewódzka-Żeleznikowicz M., Czaban S.L., Szczesiel P. i wsp. Hipotermia poresuscytacyjna – wskazania, sposób prowadzenia, skuteczność kliniczna, powikłania stosowania. *Post. Nauk Med.* 2009; 11: 901–906.
30. Camboni D., Philipp A., Schebesch K.M. i wsp. Accuracy of core temperature measurement in deep hypothermic circulatory arrest. *Interact Cardiovasc Thorac. Surg.* 2008; 7: 922–924.
31. Polderman K.H., Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit. Care Med.* 2009; 37: 1101–1120.
32. Polderman K.H. 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.
33. Maxwell W.L., Watson A., Queen R. i wsp. Slow, medium, or fast re-warming following post-traumatic hypothermia therapy? An ultrastructural perspective. *J. Neurotrauma* 2005; 22: 873–884.
34. Kawahara F., Kadoi Y., Saito S. i wsp. Slow rewarming improves jugular venous oxygen saturation during rewarming. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2003; 47: 419–424.
35. Polderman K.H. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet* 2008; 371: 1955–1969.
36. Dae M.W., Gao D.W., Sessler D.I. i wsp. Effect of endovascular cooling on myocardial temperature, infarct size, and cardiac output in human-sized pigs. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002; 282: H1584–H1591.
37. Bernard S.A., Jones B.M., Horne M.K. Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Ann. Emerg. Med.* 1997; 30: 146–153.
38. Nielsen N., Sunde K., Hovdenes J. i wsp. Adverse events and their relation to mortality in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *Crit. Care Med.* 2011; 39: 57–64.
39. Kamps M., Bisschops L.A., van der Hoeven J.G. i wsp. Hypothermia does not increase the risk of infection: a case control study. *Crit. Care* 2011; 15: R48.
40. Valeri C.R., Feingold H., Cassidy G. i wsp. Hypothermia-induced platelet dysfunction. *Ann. Surg.* 1987; 205: 175–181.
41. Wolberg A.S., Meng Z.H., Monroe D.M. III i wsp. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *J. Trauma* 2004; 56: 1221–1228.
42. Spiel A.O., Forssard M., Mayr F.B. i wsp. Pronounced platelet hyperfunction in patients with cardiac arrest achieving restoration of spontaneous circulation. *Crit. Care Med.* 2009; 37: 975–979.
43. Schneider A., Böttiger B.W., Popp E. Cerebral resuscitation after cardiocirculatory arrest. *Anasth. Analg.* 2009; 108: 971–979.
44. Tortorici M.A., Kochanek M.A., Poloyac S.M. Effects of hypothermia on drug disposition, metabolism, and response: a focus of hypothermia-mediated alterations on the cytochrome P450 enzyme system. *Crit. Care Med.* 2007; 35: 2196–2204.
45. Leslie K., Sessler D.I., Bjorksten A.R. i wsp. Mild hypothermia alters propofol pharmacokinetics and increases the duration of action of atracurium. *Anesth. Analg.* 1995; 80: 1007–1014.
46. Caldwell J.E., Heier T., Wright P.M. i wsp. Temperature-dependent pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium. *Anesthesiology* 2000; 92: 84–93.
47. Ibrahim K., Christoph M., Schmeinc S. i wsp. High rates of prasugrel and ticagrelor non-responder in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 2014; 85: 649–656.
48. Joffre J., Varenne O., Bougouin W. i wsp. Stent thrombosis: an increased adverse event after angioplasty following resuscitated cardiac arrest. *Resuscitation* 2014; 85: 769–773.
49. Kozinski M., Pstragowski K., Kubica J.M. i wsp. ACS network-based implementation of therapeutic hypothermia for the treatment of comatose out-of-hospital cardiac arrest survivors improves clinical outcomes: the first European experience. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2013; 21: 22.
50. Dumas F., White L., Stubbs B.A. i wsp. Long-term prognosis following resuscitation from out of hospital cardiac arrest: role of percutaneous coronary intervention and therapeutic hypothermia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60: 21–27.