

Cílená regulace tělesné teploty: konsenzuální stanovisko mezioborové pracovní skupiny k použití metody „targeted temperature management“ u dospělých pacientů v intenzivní péči

Balík M.¹, Bělohlávek J.², Beneš J.³, Černý V.⁴⁻⁸, Cvachovec K.^{8,9},
Drábek T.^{10,11}, Ošťádal P.¹², Škulec R.^{4,6}, Škola J.⁴

Jména autorů jsou uváděna v abecedním pořadí, podíl jednotlivých autorů na rukopisu je uveden na konci práce.

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

²II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

³Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Plzeň

⁴Klinika anesteziologie, perioperační a intenzivní medicíny, Univerzita J. E. Purkyně v Ústí nad Labem, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví Praha

⁵Centrum pro výzkum a vývoj, Fakultní nemocnice Hradec Králové

⁶Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

⁷Dept. of Anesthesia, Pain Management and Perioperative Medicine, Dalhousie University, Halifax, Canada

⁸Fakulta zdravotnických studií, Technická Univerzita v Liberci

⁹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 2. LF UK a Fakultní nemocnice Motol, Praha

¹⁰Safar Center for Resuscitation Research, University of Pittsburgh, Pittsburgh, USA

¹¹Department of Anesthesiology, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, USA

¹²Kardiologické oddělení, Kardiocentrum Nemocnice Na Homolce, Praha

Stanovisko podpořily

- Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP
- Česká společnost intenzivní medicíny ČLS JEP
- Česká asociace akutní kardiologie
- Společnost urgentní medicíny a medicíny katastrof ČLS JEP
- Česká resuscitační rada

1. Úvod

Stanovisko shrnuje závěry diskuze k postupům cílené regulace tělesné teploty (TTM = **targeted temperature management**), která proběhla dne 10. 5. 2018 v Praze a vývoj odborného poznání předmětné problematiky do doby finalizace rukopisu. Diskuze k problematice byla v roce 2018 iniciována Českou společností anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP s cílem formulovat mezioborové stanovisko k používání metod TTM u vybraných populací dospělých pacientů

hospitalizovaných na pracovištích intenzivní péče v České republice a přispět k implementaci poznatků odborného poznání do klinické praxe. V panelu byli zastoupeni představitelé oborů: anesteziologie a intenzivní medicína, kardiologie, intenzivní medicína, urgentní medicína a medicína katastrof, výběr panelu (účastníci diskuze a spoluautoři stanoviska) byl proveden iniciátorem projektu na základě znalosti zájmu o předmětnou problematiku a ochoty se podílet na projektu.

2. Metody formulování stanoviska

V průběhu diskuze byl diskutován stav odborného poznání k jednotlivým oblastem použití TTM v intenzivní péči (viz část 5 textu níže) z pohledu klinické praxe. Každý účastník panelu připravil přehled literatury k zadané otázce a návrh stanoviska, který byl poté diskutován všemi účastníky. K formulování jednotlivých stanovisek/doporučení byly využity:

- publikovaná mezinárodní doporučení pro TTM u pacientů v intenzivní péči,

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM, cernyvla1960@gmail.com

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2020; 31(1–2): 59–63

- publikované originální a přehledné práce se vztahem k problematice TTM,
- jiné citovatelné zdroje,
- názory členů autorského kolektivu v čase diskuze a v průběhu práce na stanovisku.

Jednotlivá stanoviska/doporučení odrážejí výsledný odborný názor účastníků diskuze v čase vzniku dokumentu, síla důkazů u jednotlivých stanovisek/doporučení není uváděna.

Pro formulování jednotlivých stanovisek/doporučení jsou v dokumentu používány následující pojmy:

- doporučujeme (ekvivalent „silného“ doporučení)
- navrhuje zvážit (ekvivalent „slabého“ doporučení)
- nedoporučujeme
- stanovisko nelze formulovat (současný stav odborného poznání neumožňuje formulovat jednoznačné stanovisko k položené otázce)

3. Definice a cíle metody TTM

Za cílenou léčebnou modulaci tělesné teploty je považována jakákoliv (přístrojová anebo farmakologická) intervence, směřující k dosažení anebo udržení definované hodnoty tělesné teploty. Princip účinku metody TTM spočívá v modulaci orgánových (primárně mozkových) funkcí s cílem dosažení co nejlepšího možného klinického výsledku u individuálního pacienta.

4. Základní fyziologická, experimentální a klinická východiska pro použití metody TTM

- normotermie = normální tělesná teplota (TT) při měření v dutině ústní je $36,8 \pm 0,4$ °C s obvyklou diurnální variací $\pm 0,5$ °C
- horečka je nejčastěji definována jako vzestup TT nad $37,5$ °C
- kožní tělesná teplota (měření v axile nebo na čele) je většinou o $0,3$ °C nižší než tělesná teplota měřená v dutině ústní a podléhá významné variaci v důsledku prokrvení kůže; pro monitoraci za účelem TTM není kožní tělesná teplota nebo tělesná teplota měřená v dutině ústní vhodná
- teplota tělesného jádra (TTJ) je většinou o $0,4$ °C vyšší než TT měřená v dutině ústní, za normální hodnotu TTJ je nejčastěji udávána hodnota $37,5 \pm 0,4$ °C
- teplotu tělesného jádra reflektuje nejlépe teplota měřená v jícnu, rektu nebo močovém měchýři
- teplotu mozku nejlépe reflektuje teplota získaná z intraarteriálních katétrů (plicnice nebo magistralní tepny) nebo teplota tympanální membrány
- experimentální data prokazují neuroprotektivní efekt léčebné hypotermie řadou mechanismů, zejména:
 - snížení metabolismu mozku umožňující nastolení rovnováhy mezi dodávkou a spotřebou kyslíku v poškozené mozkové tkáni,
 - snížení nitrolebního tlaku,
 - snížení aktivity dějů, které směřují k apoptóze a nekróze mozkových buněk,
 - snížení vyplavení laktátu a neurotoxicých produktů vzniklých v důsledku ischemie mozkové tkáně,

- snížení intenzity mozkové i systémové zánětlivé odpovědi na ischemický infarkt,
- snížení tvorby tzv. volných kyslíkových radikálů,
- snížení patologicky zvýšené cévní propustnosti, ke které dochází v důsledku ischemie mozkové tkáně.
- klinická data prokazují příznivý efekt léčebné hypotermie na výsledný stupeň neurologického poškození u pacientů po globálním ischemickém infarktu, metoda TTM je podle stávajícího stupně odborného poznání považována za jednu z klíčových léčebných intervencí ke snížení míry neurologického poškození u pacientů po zástavě oběhu
- metoda TTM může vést k řadě komplikací (např. infekce, porucha elektrolytové rovnováhy, porucha koagulace), jejichž předpokládaná pravděpodobnost a závažnost by měla být vždy součástí rozvahy před zahájením TTM

5. Hlavní okruhy/otázky diskuze

- Monitorace tělesné teploty u pacientů v intenzivní péči a v průběhu TTM
- U jakých pacientů v intenzivní péči je metoda TTM indikována?
- Jaká by měla být cílová TTJ při použití metody TTM u pacientů po náhlé zástavě oběhu?
- Jak dlouho provádět metodu TTM u pacientů po náhlé zástavě oběhu?
- Jaká by měla být cílová TTJ u pacientů s poškozením mozku, vzniklého z jiných příčin než náhlá zástava oběhu?
- Jak dlouho provádět metodu TTM u pacientů s poškozením mozku vzniklého z jiných příčin než náhlá zástava oběhu?
- Lze preferovat určitou technologii pro použití metody TTM?
- Jak ukončovat metodu TTM? Jak rychle zahřívát po TTM?
- Lze preferovat některý z režimů sedace při použití metody TTM?
- Lze preferovat některý z léčebných protokolů pro léčbu třesavky v průběhu použití metody TTM?

*Poznámka: Problematika TTM v přednemocniční péči nebyla předmětem diskuze panelu. V současnosti existuje dostatečná evidence **proti** zahájení TTM v rámci přednemocniční péče.*

6. Souhrn diskuze

6.1 Monitorace tělesné teploty u pacientů v intenzivní péči a v průběhu TTM

Stanovisko panelu 1

Doporučujeme u všech pacientů v intenzivní péči monitorovat tělesnou teplotu v přiměřených intervalech a s využitím přiměřených metod v závislosti na povaze a tíži klinického stavu.

Stanovisko panelu 2

U pacientů s poškozením mozku a rizikem vzniku sekundárního mozkového infarktu doporučujeme monitoraci TTJ. Periferní metody měření tělesné teploty u těchto pacientů nedoporučujeme.

Stanovisko panelu 3

U pacientů indikovaných k TTM doporučujeme preferovat metody kontinuální monitorace TTJ. Použití periferních metod měření tělesné teploty u těchto pacientů nedoporučujeme.

Doporučujeme monitorovat TTJ v přiměřených intervalech i po ukončení TTM po dobu minimálně 24 hodin.

6.2 U jakých pacientů v intenzivní péči je metoda TTM indikována?

Stanovisko panelu 4

Doporučujeme použít metodu TTM u všech pacientů s difúzním poškozením mozku, kde by alterace tělesné teploty mohla být vyvolávajícím, zhoršujícím nebo jinak se podílejícím faktorem pro vznik sekundárního poškození mozku.

Stanovisko panelu 5

Doporučujeme použít metodu TTM u pacientů s obnovením spontánní cirkulace (ROSC = return of spontaneous circulation) a přetrvávající poruchou vědomí po mimonemocniční náhlé zástavě oběhu (OHCA = out-of-hospital cardiac arrest) vzniklé na podkladě defibrilovatelného (fibrilace komor nebo bezpulzová komorová tachykardie) nebo nedefibrilovatelného rytmu (asystolie, bezpulzová elektrická aktivita).

Stanovisko panelu 6

Doporučujeme použít metodu TTM u pacientů s ROSC a přetrvávající poruchou vědomí po náhlé zástavě oběhu v nemocnici (IHCA = in-hospital cardiac arrest).

Stanovisko panelu 7

Navrhujeme zvážit metodu TTM u pacientů s kardiogenním šokem po předcházející náhlé zástavě oběhu.

Stanovisko panelu 8

Navrhujeme zvážit metodu TTM u pacientů s refrakterní nitrolební hypertenzí nereagující na standardní léčebné postupy.

Stanovisko panelu 9

Nedoporučujeme použít metodu TTM u pacientů s poruchou vědomí na podkladě bakteriální meningitidy nebo meningoencefalitidy. U těchto pacientů navrhujeme zvážit metodu TTM jen v případě zhoršování orgánových funkcí v důsledku horečky nebo v případě přítomnosti nitrolební hypertenze vzniklé v důsledku horečky.

Stanovisko panelu 10

Nedoporučujeme použít metodu TTM u pacientů s kardiogenním šokem bez předchozí náhlé zástavy oběhu. U těchto pacientů navrhujeme zvážit metodu TTM jen v případě zhoršování orgánových funkcí v důsledku horečky.

Stanovisko panelu 11

Nedoporučujeme použít metodu TTM u pacientů se septickým šokem. U těchto pacientů navrhujeme zvážit metodu TTM jen v případě zhoršování orgánových funkcí v důsledku horečky.

6.3 Jaká by měla být cílová TTJ při použití metody TTM u pacientů po náhlé zástavě oběhu a ostatních specifických populací pacientů? Jak dlouho provádět metodu TTM u pacientů po náhlé zástavě oběhu a ostatních specifických populací pacientů?

Stanovisko panelu 12

Názory jednotlivých členů panelu na formulaci stanoviska k otázce „Jaká by měla být cílová hodnota TTJ při použití metody TTM u pacientů po náhlé zástavě oběhu?“ se lišily:

- U pacientů po OHCA doporučujeme TTM s cílem dosažení TTJ v pásmu 32–34 nebo hodnoty 36 °C.
(Jan Bělohávek, Vladimír Černý, Petr Ošťádal, Roman Škulec)
- U pacientů po OHCA doporučujeme TTM s cílem dosažení TTJ v pásmu 32–36 °C.
(Martin Balík, Karel Cvachovec, Josef Škola)

Doba trvání TTM by měla být minimálně 24 hodin od dosažení cílové TTJ bez ohledu na zvolenou cílovou teplotu pro TTM.

Stanovisko panelu 13

U pacientů po IHCA doporučujeme TTM s cílem dosažení TTJ v pásmu 32–34 nebo hodnoty 36 °C. Doba trvání TTM by měla být minimálně 24 hodin.

Stanovisko panelu 14

Při použití TTM u pacientů s kardiogenním šokem po předcházející náhlé zástavě oběhu navrhujeme zvážit jako cílovou TTJ 36 °C.

Stanovisko panelu 15

Současný stav odborného poznání neumožňuje formulovat doporučení pro minimální dobu trvání TTM u pacientů s kardiogenním šokem po předcházející náhlé zástavě oběhu indikovaných k TTM.

6.4 Jaká by měla být cílová TTJ u pacientů s poškozením mozku, vzniklého z jiných příčin než náhlá zástava oběhu typu OHCA nebo IHCA? Jak dlouho provádět metodu TTM u pacientů s poškozením mozku vzniklého z jiných příčin než náhlá zástava oběhu typu OHCA nebo IHCA?

Stanovisko panelu 16

U pacientů s poškozením mozku a rizikem sekundárního poškození mozku doporučujeme zabránit vzniku horečky.

Stanovisko panelu 17

U pacientů s difúzním poškozením mozku indikovaných k TTM současný stav odborného poznání neumožňuje formulovat specifické doporučení pro cílovou TTJ.

Při použití TTM doporučujeme u těchto nemocných formulovat jako minimální cíl dosažení anebo udržení TTJ v pásmu normotermie (37,5 ± 0,4 °C) nebo při určování cílové TTJ vycházet ze Stanoviska 12.

Stanovisko panelu 18

U pacientů s refrakterní nitrolební hypertenzí indikovaných k TTM navrhuje zvážit cílovou TTJ v pásmu 34–35 °C.

Stanovisko panelu 19

Doporučení pro minimální dobu trvání TTM u pacientů s refrakterní nitrolební hypertenzí neumožňuje současný stav odborného poznání formulovat.

6.5 Lze preferovat určitou technologii pro metodu TTM?

Stanovisko panelu 20

Pro provedení TTM doporučujeme v klinické praxi preferovat technologie umožňující automatickou zpětnovazebnou regulaci a kontrolu tělesné teploty.

6.6 Jak ukončovat metodu TTM? Jak rychle zahřívát po TTM?

Stanovisko panelu 21

Doporučujeme ukončovat metodu TTM postupně s cílem zabránění vzniku horečky.

Stanovisko panelu 22

Doporučujeme zahřívát pacienty rychlostí 0,25–0,5 °C/hod. s cílem dosažení TTJ v rozmezí 36,5–37 °C.

6.7 Lze preferovat některý z režimů sedace při použití metody TTM?

Stanovisko panelu 23

Současný stav odborného poznání neumožňuje formulovat jednoznačné doporučení či preferenci určitého režimu sedace pro pacienty indikované k TTM po zástavě oběhu.

Poznámka: U pacientů s TTM po zástavě oběhu bylo použití kombinace propofol-remifentanyl spojeno s rychlejším obnovením vědomí a kratší dobou umělé plicní ventilace ve srovnání s kombinací midazolam-fentanyl. Dávkování jednotlivých léků používaných pro analgosedaci by mělo být přizpůsobeno aktuální teplotní fázi TTM, protože hypotermie selektivně ovlivňuje farmakokinetiku a farmakodynamiku použitých farmak.

6.8 Lze preferovat některý z léčebných protokolů pro léčbu třesavky v průběhu metody TTM?

Stanovisko panelu 24

Současný stav odborného poznání neumožňuje preferovat některá farmaka pro léčbu třesavky (shivering) vzniklé v souvislosti s TTM.

Stanovisko panelu 25

Doporučujeme vypracování lokálního stupňovitého protokolu využívajícího dostupné pomůcky a farmaka pro léčbu třesavky spojené s použitím TTM.

Stanovisko panelu 27

V případě použití svalových relaxancií pro léčbu třesavky v průběhu TTM doporučujeme přístrojovou monitoraci hloubky nervosvalové blokády v přiměřených intervalech.

Seznam zkratk

- IHCA – náhlá zástava oběhu v nemocnici
- OHCA – náhlá zástava oběhu mimo nemocnici
- ROSC – návrat spontánní cirkulace
- TT – tělesná teplota
- TTJ – teplota tělesného jádra
- TTM – cílená regulace tělesné teploty

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Pracovní skupina stanoviska – **Členové panelu:** doc. MUDr. Balík Martin, Ph.D., EDIC, doc. MUDr. Bělohlávek Jan, Ph.D., prof. MUDr. Cvachovec Karel, CSc., MBA, prof. MUDr. Černý Vladimír, Ph.D., FCCM (editor), doc. MUDr. Ošťádal Petr, Ph.D., FESC, MUDr. Škola Josef, EDIC, MUDr. Škulec Roman, Ph.D. (editor). **Externí oponenti:** doc. MUDr. Beneš Jan, Ph.D., doc. MUDr. Drábek Tomáš, Ph.D., FASA. **Podíl autorů:** Všichni členové panelu se podíleli na přípravě, průběžném připomínkování a na finální verzi dokumentu, externí oponenti připomínkovali finální verzi rukopisu předloženou členy panelu. Editori stanoviska byli prof. MUDr. Černý Vladimír, Ph.D., FCCM, a MUDr. Škulec Roman, Ph.D. **V případě potřeby identifikace prvního autora jsou členové panelu považováni rovnoměrným dílem za prvního autora. Střet zájmů:** Členové panelu i externí oponenti prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Financování:** Za účast v diskusi anebo za práci při tvorbě stanoviska nebyl nikdo z uvedených autorů stanoviska honorován. Cestovní náklady na účast v panelu byly hrazeny z prostředků ČSARIM.

LITERATURA

1. Sahuquillo J, Vilalta A. Cooling the injured brain: how does moderate hypothermia influence the pathophysiology of traumatic brain injury. *Curr. Pharm. Des.* 2007; 13(22): 2310–2322.
2. Mantz J, Degos V, Laigle C. Recent advances in pharmacologic neuroprotection. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2010; 27(1): 6–10.
3. Xiong W, Hoesch R, Geocadin R. Post-Cardiac Arrest Encephalopathy. *Semin. Neurol.* 2011; 31(02): 216–225.
4. Chalkias A, Xanthos T. Post-cardiac arrest brain injury: Pathophysiology and treatment. *J. Neurol. Sci.* 2012; 315(1–2): 1–8.
5. Batchelor PE, Skeers P, Antonic A, Wills TE, Howells DW, Macleod MR, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Therapeutic Hypothermia in Animal Models of Spinal Cord Injury Kline AE, ed. *PLoS One.* 2013; 8(8): e71317.
6. Zalewska T, Jaworska J, Ziemka-Nalecz M. Current and experimental pharmacological approaches in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Curr. Pharm. Des.* 2015; 21(11): 1433–1439.
7. Ahuja CS, Fehlings M. Concise Review: Bridging the Gap: Novel Neuroregenerative and Neuroprotective Strategies in Spinal Cord Injury. *Stem Cells Transl. Med.* 2016; 5(7): 914–924.

8. Al-Astal HIM, Massad M, AlMatar M, Ekal H. Cellular Functions of RNA-Binding Motif Protein 3 (RBM3): Clues in Hypothermia, Cancer Biology and Apoptosis. *Protein Pept. Lett.* 2016; 23(9): 828–835.
9. Frank F, Broessner G. Is there still a role for hypothermia in neurocritical care? *Curr. Opin. Crit. Care.* 2017; 23(2): 115–121.
10. Karsy M, Brock A, Guan J, Taussky P, Kalani MY, Park MS. Neuroprotective strategies and the underlying molecular basis of cerebrovascular stroke. *Neurosurg. Focus.* 2017; 42(4): E3.
11. Polderman K, Lundbye J, Nichol G, May M Le. Therapeutic Hypothermia in Postcardiac Arrest. *Ther. Hypothermia Temp. Manag.* 2019; 9(2): 102–107.
12. Mody P, Kulkarni N, Khera R, Link MS. Targeted temperature management for cardiac arrest. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2019.
13. Kalra R, Arora G, Patel N, Doshi R, Berra L, Arora P, et al. Targeted Temperature Management After Cardiac Arrest. *Anesth. Analg.* 2018; 126(3): 867–875.
14. Umińska JM, Buszko K, Ratajczak J, Łach P, Pstrągowski K, Dąbrowska A, et al. Comparison of temperature measurements in esophagus and urinary bladder in comatose patients after cardiac arrest undergoing mild therapeutic hypothermia. *Cardiol. J.* 2013.
15. Nguyen PL, Alreshaid L, Poblete RA, Konye G, Marehbian J, Sung G. Targeted Temperature Management and Multimodality Monitoring of Comatose Patients After Cardiac Arrest. *Front. Neurol.* 2018; 9: 768. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30254606> [Accessed June 25, 2019].
16. Coppler PJ, Marill KA, Okonkwo DO, Shutter LA, Dezfulian C, Rittenberger JC, et al. Concordance of Brain and Core Temperature in Comatose Patients After Cardiac Arrest. *Ther. Hypothermia Temp. Manag.* 2016; 6(4): 194–197.
17. Storm C, Nee J, Sunde K, Holzer M, Hubner P, Taccone FS, et al. A survey on general and temperature management of post cardiac arrest patients in large teaching and university hospitals in 14 European countries – The SPAME trial results. *Resuscitation.* 2017; 116: 84–90.
18. Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moulaert VR, Deakin CD, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015. *Resuscitation.* 2015; 95: 202–222.
19. Madden LK, Hill M, May TL, Human T, Guanci MM, Jacobi J, et al. The Implementation of Targeted Temperature Management: An Evidence-Based Guideline from the Neurocritical Care Society. *Neurocrit. Care.* 2017; 27(3): 468–487.
20. Salter R, Bailey M, Bellomo R, Eastwood G, Goodwin A, Nielsen N, et al. Changes in Temperature Management of Cardiac Arrest Patients Following Publication of the Target Temperature Management Trial*. *Crit. Care Med.* 2018; 46(11): 1722–1730.
21. Paul M, Bougouin W, Dumas F, Geri G, Champigneulle B, Guillemet L, et al. Comparison of two sedation regimens during targeted temperature management after cardiac arrest. *Resuscitation.* 2018; 128: 204–210.
22. Kirkegaard H, Taccone FS, Skrifvars M, Søreide E. Postresuscitation Care after Out-of-hospital Cardiac Arrest: Clinical Update and Focus on Targeted Temperature Management. *Anesthesiology.* 2019 Jul; 131(1): 186–208.
23. Lascarrou JB, Merdji H, Le Gouge A, Colin G, Grillet G, Girardie P, et al. Targeted Temperature Management for Cardiac Arrest with Nonshockable Rhythm. *N Engl J Med.* 2019 Oct 2. doi: 10.1056/NEJMoa1906661. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31577396.