

## Hypothermie thérapeutique

G. DEBATY, M. MAIGNAN, R. BRIOT

### Points essentiels

- Il s'agit du traitement de référence des soins post-arrêt cardiaque, lorsque le 1<sup>er</sup> rythme enregistré est une fibrillation ventriculaire, ou une tachycardie ventriculaire sans pouls.
- Le Contrôle Ciblé de la Température (CCT) comprend 3 phases : l'induction, l'entretien et le réchauffement contrôlé.
- Un contrôle strict et continu de la température centrale est indispensable pendant les 3 phases de traitement.
- De nombreuses questions restent encore à élucider : pour quels patients ? quand débiter ? pour quelle durée et à quelle température ?
- Le consensus actuel semble néanmoins être une phase d'induction la plus précoce et la plus rapide possible avec un objectif entre 32 et 34 °C, un contrôle strict de la phase d'entretien sans variation de la température et un réchauffement lent et contrôlé (0,2 à 0,4 °C/h).

### 1. Introduction

Le nombre de patients présentant un arrêt cardiaque (AC) inopiné en France est estimé à 50000 par an (1). Le taux de survie à un mois est actuellement inférieur à 3 %. Chez les patients réanimés avec succès, les séquelles neurologiques anoxiques sont une cause importante de morbidité et de mortalité (2).

Correspondance : D<sup>r</sup> Guillaume Debaty – SAMU 38, Pôle Urgences SAMU SMUR – CHU de Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble cedex 09. Tél. : 04 76 63 42 00. E-mail : gdebaty@chu-grenoble.fr

Les séquelles sont provoquées par l'ischémie secondaire à la période de bas débit mais aussi par le syndrome post-AC qui survient juste après la reprise de l'activité circulatoire spontanée (RACS) (3, 4). L'hypothermie modérée (32-34 °C) thérapeutique prolongée (12-24 h) est le seul traitement ayant montré un bénéfice dans le syndrome post-AC avec une amélioration du pronostic neurologique et de la survie des patients comateux admis à l'hôpital (5-7). Cette thérapeutique fait partie depuis 2003 des recommandations de l'« International Liaison Committee on Resuscitation » (ILCOR) (8).

Elle nécessite, comme pour tout médicament, de définir un profil strict de contrôle de la température, aussi bien pour la cible, la durée et le mode d'administration. Il est maintenant recommandé d'abandonner le terme d'hypothermie induite thérapeutique pour utiliser celui de « contrôle ciblé de la température (CCT) » (9). À la manière d'une anesthésie générale, le CCT est séparé en 3 phases nécessitant une surveillance et un contrôle précis pour limiter les effets indésirables : l'induction permettant d'atteindre la température cible, l'entretien nécessitant un contrôle strict dans la cible souhaitée, et le réchauffement contrôlé.

## 2. Historique

La manipulation de la température des patients à visée thérapeutique est très ancienne. On retrouve des descriptions d'utilisation d'hypothermie chez les Égyptiens, les Grecs et les Romains. Hippocrate conseillait l'utilisation de glace et de neige sur les plaies profondes. Le baron Larrey, chirurgien de Napoléon pendant les campagnes de Russie, décrivait la mort plus rapide des soldats blessés situés près des feux de camps et la protection « relative » de ceux plus exposés au froid (10).

Les premiers rapports d'utilisation d'hypothermie en chirurgie datent des années 1940-1950 ; la chirurgie cardiaque y a eu recours dès 1955 (11, 12). En 1959, 2 études, portant sur une vingtaine de patients chacune, montrent un bénéfice au traitement par hypothermie en post arrêt cardiaque (survie respectivement de 14 % versus 50 % et 23 % versus 83 %) (13, 14). La technique fut néanmoins abandonnée du fait de complications et d'une surveillance impossible sans moyen de réanimation moderne. La survie exceptionnelle de patients victimes d'arrêt cardiaque lors d'hypothermie accidentelle sévère a démontré l'effet protecteur de l'hypothermie lorsque celle-ci survient avant l'ischémie (15, 16). Quelques études seront publiées de façon sporadique jusqu'en 2002, où 2 études multicentriques randomisées relanceront l'utilisation courante de l'hypothermie dans les soins post AC (6, 17). Ces études démontrent un bénéfice du CCT chez les patients ayant présenté un arrêt cardiaque préhospitalier devant témoin avec une fibrillation ventriculaire comme rythme initial. Dans l'étude de Bernard *et coll.*, la température cible était atteinte en 2 heures après Reprise d'une Activité Cardiaque Spontanée (RACS) et maintenue pendant 12 heures (6). Dans l'autre étude, le temps médian pour obtenir la température cible était de 8 heures (IQR 4-16 heures),

cette température étant maintenue 24 heures (17). Ces 2 études rapportaient une amélioration du pronostic fonctionnel neurologique, la dernière rapportait également une amélioration de la survie.

### 3. Physiopathologie et effet du CCT

Le terme de lésion d'ischémie-reperfusion est en rapport avec les pathologies liées à la recirculation de sang oxygéné après une période d'ischémie. Cette réoxygénation initie des cascades biochimiques produisant des radicaux libres à l'origine de dommages oxydatifs (18). Les altérations liées à la réponse inflammatoire entraînent également d'autres lésions tissulaires.

Le CCT semble protéger de ces lésions en agissant sur plusieurs mécanismes. L'hypothermie entraîne une réduction du métabolisme cérébral incluant une réduction de la consommation d'oxygène et de l'utilisation d'ATP (19, 20). Des mécanismes complexes encore incomplètement élucidés montrent des effets sur la limitation de l'apoptose cellulaire (20, 21). Il existe également un rôle dans la suppression de la réponse inflammatoire postischémique limitant l'hyperémie et l'hypoperfusion retardée.

En théorie, il existe une fenêtre thérapeutique de quelques heures, peut-être quelques jours durant lesquelles les lésions peuvent être contrôlées ou diminuées par des traitements comme le CCT. Comme les mécanismes lésionnels peuvent être réenclenchés par des nouveaux épisodes ischémiques, une augmentation de la pression intracrânienne ou un réchauffement trop rapide, la durée de traitement ne doit pas être trop courte. De plus, la prévention et la prise en charge des effets indésirables sont indispensables car les effets bénéfiques peuvent être facilement contrebalancés par une mauvaise gestion des complications (20).

### 4. Comment mesurer la température ?

Le choix du site de mesure de la température, en particulier pendant la phase d'induction en préhospitalier, peut poser problème. La majorité des moniteurs multiparamétriques utilisés en préhospitalier ne disposent pas de capteur de température intégré. Il existe des différences de mesure parfois importantes en fonction du site de mesure, en particulier lors des phases de variation importantes de la température. En chirurgie cardiaque, la comparaison de différents sites de mesure montre des différences allant jusqu'à 4 °C lors de phases de refroidissement rapide (22, 23). Le site de mesure le plus fiable semble être celui des artères pulmonaires, suivi du nasopharynx, de l'œsophage, de la vessie, du rectum, puis du site cutané. La température rectale, couramment proposée pour le diagnostic d'hypothermie profonde, n'est probablement pas la plus appropriée pour l'induction du fait de sa cinétique plus lente (isolation par des matières fécales). La température nasopharyngée est fiable et est bien adaptée à la mesure

et au suivi de la température en préhospitalier (24). La mesure tympanique par infrarouge a été étudiée en intrahospitalier pour le contrôle lors de la phase d'entretien : comparée à la mesure œsophagienne, elle est assez fiable avec peu de variation par rapport à la température vésicale ou œsophagienne. La température tympanique n'est fiable qu'avec une circulation carotidienne efficace et les différences lors de la phase d'induction peuvent être plus importantes qu'avec la température nasopharyngée. Néanmoins, la simplicité de la mesure pourrait simplifier son utilisation en préhospitalier une fois une RACS obtenue. Il est important de surveiller en continue la température, le refroidissement trop important en particulier au moment de l'induction ou les phases de réchauffement précoces pendant l'entretien pouvant être particulièrement délétères (25).

## 5. Qui refroidir ?

Un CCT entre 32 et 34 °C est fortement recommandé pour les patients comateux ayant présenté un AC avec un rythme initial enregistré en fibrillation ventriculaire, ou en tachycardie ventriculaire sans pouls (Classe I, LOE B) (9). Pour les rythme non choquables, le niveau de preuve est bien plus faible. Aucune étude randomisée ne montre un bénéfice pour ces patients. Un registre français sur 1 145 patients traités par CCT ne retrouve pas de bénéfice pour les rythmes non choquables (26). Cependant, les recommandations internationales proposent qu'un CCT entre 32 et 34 °C soit considéré en cas de rythme non choquable (Recommandation classe IIb, LOE C (9)). Le CCT n'est pas recommandé chez les patients après un AC d'origine traumatique ou hémorragique. Des données issues d'un registre internet et d'une base des données des soins intensifs allemande montrent que le CCT est associé à une réduction relative de 20 % de la mortalité hospitalière (IC 95 %, 0,65-0,98) sur 5 137 patients admis en réanimation après un AC (quel que soit le rythme initial, et pour des AC survenant en intra et préhospitalier) (27).

## 6. Comment refroidir ?

On peut distinguer les méthodes de CCT, soit par leur mécanisme (externe ou endovasculaire), soit par la phase de refroidissement pour laquelle elles sont adaptées (induction ou entretien).

L'utilisation d'un refroidissement externe par casque réfrigérant fait partie des premières méthodes décrites (28, 29). Cette procédure est de faible efficacité (délai d'obtention de la température cible supérieur à 180 mn) et de faible intérêt au niveau physiologique puisque l'on recherche un effet global du CCT.

Un refroidissement externe plus global est possible avec des méthodes classiques (pack de glace, hydrogel refroidissant) ou plus élaborées à type de couverture refroidissante par air ou liquide circulant associées plus ou moins à un rétro-contrôle de la température (ce dernier semble plus performant notamment pour

maintenir la température dans la zone cible pendant la phase d'entretien) (30, 31). Ces méthodes permettent d'obtenir la température cible en 137 mn en moyenne et peuvent être utilisées durant la phase d'entretien.

La perfusion de NaCl à 4 °C a été utilisée en préhospitalier pour induire l'hypothermie. Une perfusion de 30 ml/kg permet une diminution entre 1,2 et 2,1 °C de la température centrale dans un délai très court (< 30 min) (réf. **tableau 1**). Cette technique n'est pas utilisée pour le maintien de l'hypothermie. Il n'est pas décrit de complication de la fonction cardiaque ou respiratoire y compris pour des posologies perfusées importantes (jusqu'à 3 400 ml) (32).

**Tableau 1**

Étude	Nombre de patients	Volume perfusé en ml (moyenne)	Delta de température en °C (moyenne)	OAP (%)
Bernard et al. – Crit care med 2011 (50)	163	1 500	- 1,2	Non renseigné
Bernard et al. – Circulation 2010 (41)	234	1 900	- 1,3	Non renseigné
Kim et al. – circulation 2007 (51)	125	500 à 2 000	- 1.24 ± 1.09	44 % vs 55 % p = 0,28
Kliegel et al. – Resuscitation 2005 (52)	26	24 ml/kg	- 1.3 ± 1.8	7,6
Virkkunen et al. – Resuscitation 2004 (53)	13	2 400	- 1.86	0
Bruel et al. – Crit care med 2008 (54)	33	2 000	- 2.1 ± 0.29	3
Kamarainen – Acta Anaesthesiol Scand 2009 (55)	13	1 571	- 1.34	Non renseigné

L'utilisation d'un cathéter refroidissant endovasculaire (type Coolguard) permet une induction très rapide avec une diminution de la température allant de 5 à 6 °C/h, un contrôle très précis pendant la phase d'entretien (+/- 0,1 °C) et un réchauffement contrôlé. L'étude randomisée multicentrique « Ice réa » comparant son utilisation à un CCT par refroidissement externe chez 400 patients ne retrouve pas de différence de survie à la sortie de l'hôpital (42,1 % pour le groupe endovasculaire *versus* 38,1 % pour le groupe externe, p = NS) mais une tendance à un meilleur pronostic neurologique à 90 jours pour le groupe endovasculaire (34,8 *versus* 26%, p = 0,067) (33).

## 7. Quand débiter le CCT ?

Plusieurs études animales et quelques études cliniques suggèrent que l'effet bénéfique de l'hypothermie pourrait être largement accentué si celle-ci est débutée très précocement après le phénomène ischémique, et au mieux durant l'AC (34-38).

Dans un modèle d'AC sur fibrillation ventriculaire (FV) chez 18 chiens, Kubomaya a comparé les bénéfices neurologiques fonctionnels et anatomiques de l'hypothermie à 34 °C appliquée soit au moment de la reperfusion soit 15 minutes après. Il a montré que le fait de retarder la mise en hypothermie annule totalement les bénéfices neurologiques fonctionnels de cette thérapeutique (34).

Toujours chez l'animal, Abella a analysé l'intérêt de l'hypothermie induite avant et après la RACS chez la souris. L'hypothermie instaurée durant la RCP améliore très significativement la survie des souris avec 60 % de survivants dans le groupe hypothermie intra AC contre 10 % dans les groupes hypothermie post RACS et contrôle. Par ailleurs l'hypothermie intra AC protège des séquelles neurologiques avec un score fonctionnel neurologique significativement meilleur (35).

Dans un autre modèle d'AC chez le rat, le fait de débiter l'hypothermie durant la RCP permet de diminuer de manière très significative le pic de concentration extra-cellulaire de glutamate lequel est un reflet de la sévérité des lésions ischémiques neuronales. Par contre, lorsque l'hypothermie est débutée après la RACS, la concentration en glutamate extracellulaire est identique au groupe contrôle sans hypothermie. Par ailleurs, le pourcentage de neurones détruits par le phénomène ischémique est très étroitement corrélé à la précocité de l'instauration de l'hypothermie (29 % ± 22 % dans le groupe intra AC contre 58 % ± 18 % dans le groupe post RACS et 82 % ± 10 % dans le groupe contrôle) (36).

Dans un modèle d'AC prolongé (60 mn) sur FV chez le chien, l'instauration de l'hypothermie durant la RCP (10 mn après le début de l'AC) permet une survie sans séquelle de 56 % des chiens contre 13 % lorsque l'hypothermie est retardée de 20 minutes (37).

Toutes ces études suggèrent donc que l'hypothermie doit être instaurée le plus tôt possible, au mieux durant la RCP et ensuite prolongée en milieu hospitalier pendant au moins 24 h. Chez l'homme, la faisabilité, l'efficacité et l'innocuité de la perfusion de 2 litres de sérum salée à 4 °C pour induire une hypothermie avant la reprise d'activité circulatoire a été démontrée (39, 40).

La perfusion de NaCl à 4 °C en préhospitalier *versus* un CCT débuté à l'hôpital dans une étude randomisée chez 234 patients ne montrait pas de différence en terme de pronostic (47,5 % dans groupe préhospitalier *versus* 52,6 % dans le groupe hospitalier,  $p = 0,43$ ). 60 mn après l'arrivée à l'hôpital, les températures dans les 2 groupes étaient identiques, ce qui est sensiblement différent des données des registres sur le délai d'obtention de la température cible en intra hospitalier en France (26, 41). Une étude européenne utilisant un refroidissement

externe intranasal par perfluorocarbone retrouvait une absence de bénéfice global sur la survie (31 % dans groupe standard *versus* 43,8 % dans le groupe rhinocill,  $p = 0,26$ ). Dans le sous-groupe des patients ayant eu une RCP débutée dans les 10 mn après l'AC (avec les limitations liées à ce type d'analyse), la survie était de 56,5 % dans le groupe rhinocill *versus* 29,4 %,  $p = 0,04$ . Le délai médian pour l'obtention de la température cible était réduit de 189 mn,  $p = 0,03$  lorsque le CCT était débuté en préhospitalier (42).

## 8. Entretien, surveillance et complications

La durée optimale d'entretien n'est pas définie. Suite aux 2 études publiées en 2002, il est recommandé de maintenir l'hypothermie pendant 12 à 24 heures (6, 17). Certains auteurs proposent des durées plus longues allant jusqu'à 72 h dans certains cas (43). Ce délai dépend probablement de la gravité des lésions et donc du temps de no-flow, du délai avant RACS et du délai avant l'induction de l'hypothermie.

Les frissons sont un phénomène reflexe de thermogénèse visant à lutter contre l'hypothermie. Ils sont fréquents et délétères pendant la phase d'induction et de réchauffement. Il est donc recommandé une sédation profonde par exemple associant propofol et opiacé. Il est nécessaire d'adapter la posologie de cette sédation, la clairance pouvant être abaissée jusqu'à 30 % du fait de l'hypothermie (44). La curarisation est fréquemment proposée, au moins pendant la phase d'induction, si elle est poursuivie pour l'entretien comme elle peut masquer des épisodes convulsifs un monitoring continu de l'EEG est préconisé (45).

La surveillance de la température centrale doit être continue pendant les 3 phases du CCT. Un refroidissement trop important ou des réchauffements intempestifs sont fréquents et délétères surtout lors de l'utilisation de refroidissement externe simple par pack de glace ou couverture refroidissante (25). Dans une étude sur 32 patients traités par CCT après un AC, 63 % des patients avaient une température inférieure à 32 °C pendant plus d'une heure, 28 % inférieure à 31 °C et 13 % inférieure à 30 %. Lors de la phase de réchauffement, 22 % présentèrent un rebond avec une température supérieure à 38 °C (25). Le réchauffement doit être lent et contrôlé (entre 0,3 et 0,5 °C par heure) et toute hyperthermie supérieure à 37,5 °C doit être évitée car délétère pour le pronostic du patient (21, 46).

Le CCT après AC semble être associé à un risque accru de pneumopathie et de désordre électrolytique (hypokaliémie, hypophosphatémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, et diminution de la sensibilité à l'insuline) (21). Dans un registre prospectif suédois portant sur 745 patients, les complications plus fréquentes après un AC réanimé sont les pneumopathies (48 %), les troubles du rythme (41 %), l'hyperglycémie (37 %), les convulsions (24 %), et les désordres électrolytiques (47). Les complications septiques en réanimation (pneumopathie, sepsis...) y compris lors d'un traitement par CCT ne semblent pas liées à une augmentation de la mortalité (48).

## 9. Conclusion

Le CCT entre 32 et 34 °C fait partie des recommandations internationales depuis 2003 (49). Cette thérapeutique améliore le pronostic neurologique et la survie chez les patients comateux présentant un rythme initial choquable. Pour les patients présentant un rythme initial non choquable ou les AC intrahospitaliers, il existe uniquement quelques données observationnelles pour justifier son utilisation. Le CCT peut être réalisé aussi bien en préhospitalier qu'en intrahospitalier. Bien que des systèmes permettant un rétrocontrôle de la température semblent plus sûrs d'utilisation, l'absence d'équipement ne doit pas être un frein puisque des moyens simples et peu coûteux (pack de glace, NaCl 9 % à 4 °C, couverture humide...) permettent de réaliser un CCT efficace. Il est important de noter que cette thérapeutique nécessite un contrôle continu de la température.

## 10. Conflit d'intérêt

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt.

## Références

1. Vacheron A., Guize L. Recommandations de l'Académie Nationale de Médecine concernant la prise en charge extrahospitalière de l'arrêt cardiocirculatoire. 2007.
2. Edgren E., Hedstrand U., Kelsey S., Sutton-Tyrrell K., Safar P. Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest. BRCT I Study Group. *Lancet* 1994 Apr 30 ; 343 (8905) : 1055-9.
3. Neumar R.W., Nolan J.P., Adrie C., Aibiki M., Berg R.A., Bottiger B.W. et al. 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 Oct 23.
4. Safar P. Resuscitation from clinical death: pathophysiologic limits and therapeutic potentials. *Critical care medicine*. 1988 Oct ; 16 (10) : 923-41.
5. Group HACAS. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *The New England journal of medicine*. 2002 Feb 21 ; 346 (8) : 549-56.
6. Bernard S.A., Gray T.W., Buist M.D., Jones B.M., Silvester W., Gutteridge G. et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002 Feb 21 ; 346 (8) : 557-63.
7. Soar J., Nolan J.P. Mild hypothermia for post cardiac arrest syndrome. *Bmj*. 2007 Sep 8 ; 335 (7618) : 459-60.



8. Nolan J.P., Morley P.T., Hoek T.L., Hickey R.W. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advancement Life support Task Force of the International Liaison committee on Resuscitation. *Resuscitation*. 2003 Jun ; 57 (3) : 231-5.
9. Nunnally M.E., Jaeschke R., Bellingan G.J., Lacroix J., Mourvillier B., Rodriguez-Vega G.M. et al. Targeted temperature management in critical care: a report and recommendations from five professional societies. *Crit Care Med*. 2011 May ; 39 (5) : 1113-25.
10. Larrey D.J. Mémoires de chirurgie militaire et campagne : chez J. Smith ; 1812.
11. Bigelow W., Lindsay W., Greenwood W. Hypothermia: Its Possible Role in Cardiac Surgery: An Investigation of Factors Governing Survival in Dogs at Low Body Temperatures\*. *Annals of surgery* 1950 ; 132 (5) : 849.
12. Sealy W.C., Brown I.W., Jr., Young W.G., Jr. A report on the use of both extracorporeal circulation and hypothermia for open heart surgery. *Ann Surg*. 1958 May ; 147 (5) : 603-13.
13. Benson D.W., Williams G.R., Spencer F.C., Yates A.J. The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesthesia & Analgesia* 1959 ; 38 (6) : 423.
14. Williams Jr. G., Spencer F., Vandam L.D. The clinical use of hypothermia following cardiac arrest. *Survey of Anesthesiology* 1959 ; 3 (4) : 415.
15. Gilbert M., Busund R., Skagseth A., Nilsen P.A., Solbo J.P. Resuscitation from accidental hypothermia of 13.7 degrees C with circulatory arrest. *Lancet*. 2000 Jan 29 ; 355 (9201) : 375-6.
16. Walpoth B.H., Walpoth-Aslan B.N., Mattle H.P., Radanov B.P., Schroth G., Schaeffler L. et al. Outcome of survivors of accidental deep hypothermia and circulatory arrest treated with extracorporeal blood warming. *N Engl J Med* 1997 Nov 20 ; 337 (21) : 1500-5.
17. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002 Feb 21 ; 346 (8) : 549-56.
18. Ernster L. Biochemistry of reoxygenation injury. *Crit Care Med* 1988 Oct ; 16 (10) : 947-53.
19. McCullough J.N., Zhang N., Reich D.L., Juvonen T.S., Klein J.J., Spielvogel D. et al. Cerebral metabolic suppression during hypothermic circulatory arrest in humans. *Ann Thorac Surg* 1999 Jun ; 67 (6) : 1895-9 ; discussion 919-21.
20. Polderman K.H. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med*. 2009 Jul;37(7 Suppl):S186-202.
21. Holzer M. Targeted temperature management for comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med* 2010 Sep 23 ; 363 (13) : 1256-64.
22. Akata T., Setoguchi H., Shirozu K., Yoshino J. Reliability of temperatures measured at standard monitoring sites as an index of brain temperature during deep hypothermic cardiopulmonary bypass conducted for thoracic aortic reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007 Jun ; 133 (6) : 1559-65.
23. Nussmeier N.A., Cheng W., Marino M., Spata T., Li S., Daniels G. et al. Temperature During Cardiopulmonary Bypass: The Discrepancies Between Monitored Sites. *Anesthesia & Analgesia* 2006 ; 103 (6) : 1373-9.
24. Knapik P., Rychlik W., Duda D., Golyszny R., Borowik D., Ciesla D. Relationship between blood, nasopharyngeal and urinary bladder temperature during intravascular cooling for therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 2011 Sep 8.
25. Merchant R.M., Abella B.S., Peberdy M.A., Soar J., Ong M.E.H., Schmidt G.A. et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: Unintentional overcooling is common

- using ice packs and conventional cooling blankets. *Critical Care Medicine*. 2006 ; 34 (Suppl) : S490-S4.
26. Dumas F., Grimaldi D., Zuber B., Fichet J., Charpentier J., Pene F. et al. Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients?: insights from a large registry. *Circulation* 2011 Mar 1 ; 123 (8) : 877-86.
  27. van der Wal G., Brinkman S., Bisschops L.L., Hoedemaekers C.W., van der Hoeven J.G., de Lange D.W. et al. Influence of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest on hospital mortality. *Crit Care Med* 2011 Jan ; 39 (1) : 84-8.
  28. Hachimi-Idrissi S., Corne L., Ebinger G., Michotte Y., Huyghens L. Mild hypothermia induced by a helmet device: a clinical feasibility study. *Resuscitation*. 2001 Dec ; 51 (3) : 275-81.
  29. Mellergard P. Changes in human intracerebral temperature in response to different methods of brain cooling. *Neurosurgery* 1992 Oct ; 31 (4) : 671-7 ; discussion 7.
  30. Heard K.J., Peberdy M.A., Sayre M.R., Sanders A., Geocadin R.G., Dixon S.R. et al. A randomized controlled trial comparing the Arctic Sun to standard cooling for induction of hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 2010 Jan ; 81 (1) : 9-14.
  31. Haugk M., Sterz F., Grassberger M., Uray T., Kliegel A., Janata A. et al. Feasibility and efficacy of a new non-invasive surface cooling device in post-resuscitation intensive care medicine. *Resuscitation* 2007 Oct ; 75 (1) : 76-81.
  32. Jacobshagen C., Pax A., Unsold B.W., Seidler T., Schmidt-Schweda S., Hasenfuss G. et al. Effects of large volume, ice-cold intravenous fluid infusion on respiratory function in cardiac arrest survivors. *Resuscitation* 2009 Nov ; 80 (11) : 1223-8.
  33. Deye N. Interest of endovascular cooling after cardiac arrest. *Resuscitation* 2010 ; 81 (2 Supplement) : S3.
  34. Kuboyama K., Safar P., Radovsky A., Tisherman S.A., Stezoski S.W., Alexander H. Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study. *Critical care medicine* 1993 Sep ; 21 (9) : 1348-58.
  35. Abella B.S., Zhao D., Alvarado J., Hamann K., Vanden Hoek T.L., Becker L.B. Intra-arrest cooling improves outcomes in a murine cardiac arrest model. *Circulation* 2004 Jun 8 ; 109 (22) : 2786-91.
  36. Takata K., Takeda Y., Sato T., Nakatsuka H., Yokoyama M., Morita K. Effects of hypothermia for a short period on histologic outcome and extracellular glutamate concentration during and after cardiac arrest in rats. *Critical care medicine* 2005 Jun ; 33 (6) : 1340-5.
  37. Nozari A., Safar P., Stezoski S.W., Wu X., Kostelnik S., Radovsky A. et al. Critical time window for intra-arrest cooling with cold saline flush in a dog model of cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* 2006 Jun 13 ; 113 (23) : 2690-6.
  38. Colbourne F., Corbett D. Delayed postischemic hypothermia: a six month survival study using behavioral and histological assessments of neuroprotection. *J Neurosci* 1995 Nov ; 15 (11) : 7250-60.
  39. Kamarainen A., Virkkunen I., Tenhunen J., Yli-Hankala A., Silfvast T. Induction of therapeutic hypothermia during prehospital CPR using ice-cold intravenous fluid. *Resuscitation* 2008 Nov ; 79 (2) : 205-11.
  40. Bruel C., Parienti J.J., Marie W., Arrot X., Daubin C., Du Cheyron D. et al. Mild hypothermia during advanced life support: a preliminary study in out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care* 2008 Feb 29 ; 12 (1) : R31.
  41. Bernard S.A., Smith K., Cameron P., Masci K., Taylor D.M., Cooper D.J. et al. Induction of therapeutic hypothermia by paramedics after resuscitation from out-of-hospital

- tal ventricular fibrillation cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Circulation*. 2010 Aug 17 ; 122 (7) : 737-42.
42. Castren M., Nordberg P., Svensson L., Taccone F., Vincent J.L., Desruelles D. et al. Intra-arrest transnasal evaporative cooling: a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness). *Circulation* 2010 Aug 17 ; 122 (7) : 729-36.
  43. Gunn A.J., Thoresen M. Hypothermic neuroprotection. *NeuroRx* 2006 Apr ; 3 (2) : 154-69.
  44. 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 Mar ; 37 (3) : 1101-20.
  45. Rundgren M., Rosen I., Friberg H. Amplitude-integrated EEG (aEEG) predicts outcome after cardiac arrest and induced hypothermia. *Intensive Care Med* 2006 Jun ; 32 (6) : 836-42.
  46. Wijdicks E.F., Hijdra A., Young G.B., Bassetti C.L., Wiebe S. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006 Jul 25 ; 67 (2) : 203-10.
  47. Nielsen N., Sunde K., Hovdenes J., Riker R.R., Rubertsson S., Stammet P. et al. Adverse events and their relation to mortality in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *Crit Care Med* 2011 Jan ; 39 (1) : 57-64.
  48. Mongardon N., Perbet S., Lemiale V., Dumas F., Poupet H., Charpentier J. et al. Infectious complications in out-of-hospital cardiac arrest patients in the therapeutic hypothermia era. *Crit Care Med* 2011 Jun ; 39 (6) : 1359-64.
  49. Nolan J. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Resuscitation* 2003 ; 57 (3) : 231-5.
  50. Bernard S.A., Smith K., Cameron P., Masci K., Taylor D.M., Jamie Cooper D. et al. Induction of prehospital therapeutic hypothermia after resuscitation from non-ventricular fibrillation cardiac arrest. *Crit Care Med* 2011 Oct 20.
  51. Kim F., Olsufka M., Longstreth W.T., Maynard C., Carlbom D., Deem S. 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 C Normal Saline. *Circulation* 2007 ; 115 (24) : 3064-70.
  52. Kliegel A., Losert H., Sterz F., Kliegel M., Holzer M., Uray T. et al. Cold simple intravenous infusions preceding special endovascular cooling for faster induction of mild hypothermia after cardiac arrest - a feasibility study. *Resuscitation* 2005 Mar ; 64 (3) : 347-51.
  53. 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 Sep ; 62 (3) : 299-302.
  54. Bruel C., Parienti J.-J., Marie W., Arrot X., Daubin C., Du Cheyron D. et al. Mild hypothermia during advanced life support: a preliminary study in out-of-hospital cardiac arrest. *Critical Care* 2008 ; 12 (1) : R31.
  55. Kamarainen A., Virkkunen I., Tenhunen J., Ylihankala A., Silfvast T. Induction of therapeutic hypothermia during prehospital CPR using ice-cold intravenous fluid. *Resuscitation* 2008 ; 79 (2) : 205-11.