

Targeted Temperature Management in Critical care Neurology

Supaporn Konmun

Sornsawan Sriratanaporn

Sorapat Kitti-udom

Sombat Muengtaweepongsa, M.D.

2nd years Medical Student, Faculty of
Medicine, Thammasat University

Corresponding author:

Sombat Muengtaweepongsa, M.D.

Division of Neurology, Department of
Medicine, Faculty of Medicine,
Thammasat University

95 Paholyothin Rd. Pathum Thani

Tel. +6629269794

Email: sombatm@hotmail.com

Abstract

Two major objectives of targeted temperature management (TTM) in critical care neurology are to provide neuroprotective treatment and to control intracranial pressure (ICP). TTM is the most promising neuroprotective therapy due to its multiple sites of action against hypoxic-ischemic cascade. TTM is useful for ICP reduction. Hypoxic-ischemic brain damage and elevated ICP are common catastrophic conditions in critical care neurology. Two most reliable methods using in clinical practice and clinical trials are invasive endovascular technique and non-invasive surface cooling. Rapid induction, smooth sustainment and gradual rewarming are the important steps to achieve perfect TTM. Shivering is the most important physiologic response found during the process of TTM. Several randomized control trials have indicated that TTM gives favorable outcomes in patients with post-cardiac arrest syndrome (PCAS). Although TTM shows very promising results in pre-clinical studies, its clinical use in patients with ischemic stroke and traumatic brain injury is still controversial. TTM can apply to various clinical conditions associated with hypoxic-ischemic brain injury and elevated ICP in critical care neurology. (*J Thai Stroke Soc. 2017; 16 (3): 27-48.*)

Keywords: Targeted temperature management; Neuroprotective therapy; hypoxic-ischemic cascade; Intracranial pressure; Surface cooling; Endovascular cooling

บทนำ

ประโยชน์ของการรักษาด้วยการลดอุณหภูมิร่างกายลงให้ต่ำกว่า 35 องศาเซลเซียส (Therapeutic hypothermia, TH) ในผู้ป่วยหลังเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้น ได้รับการพิสูจน์ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2545 ด้วยงานวิจัย 2 ชิ้น ซึ่งเป็นงานวิจัยการวิจัยแบบสุ่ม (Randomized Controlled Trial, RCT)^{1, 2} อย่างไรก็ตาม คำว่า “การรักษาด้วยการลดอุณหภูมิร่างกายลงให้ต่ำกว่า 35 องศาเซลเซียส” ได้ถูกแทนที่ด้วยคำว่า “การจัดการอุณหภูมิเป้าหมาย” (Targeted Temperature Management, TTM) ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2011 หลังจากการประชุมของสมาคมแพทย์ผู้เชี่ยวชาญชั้นนำจาก 5 สมาคมวิชาชีพที่เกี่ยวข้อง³ TTM หมายถึง ประเภทของการรักษาที่ลดอุณหภูมิแกนของร่างกายลงจนกระทั่งถึงอุณหภูมิเป้าหมายเฉพาะที่ทำให้สามารถช่วยกอบกู้หรือบรรเทาไม่ให้เกิดเนื้อเยื่อได้รับบาดเจ็บจากการขาดเลือดไปเลี้ยง⁴ TTM ได้รับการยอมรับว่าเป็นเพียงการรักษาเพื่อป้องกันระบบประสาทสำหรับในกรณีที่มีสมองขาดเลือดหรือขาดออกซิเจนไปเลี้ยง โดยเฉพาะอย่างยิ่งใช้รักษาภายหลังที่ผู้ป่วยหัวใจหยุดเต้น⁵ ในแนวทางเวชปฏิบัติได้กล่าวว่าการใช้ TTM เป็นหลักในการรักษาผู้ป่วย หลังจากการรักษาด้วยวิธีนี้ได้ประสบความสำเร็จในการช่วยชีวิตคนจากภาวะหัวใจหยุดเต้นมาแล้ว⁶⁻¹⁰ ภาวะที่มีความดันในกะโหลกศีรษะสูงเป็นภาวะที่มักพบในผู้ป่วยวิกฤติทางด้านระบบประสาทที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติ (intensive Care Unit, ICU)¹¹ หลายงานวิจัยและหลายการทดลองได้แสดงให้เห็นว่าการรักษาแบบ TTM นั้นมีประสิทธิภาพในการทำให้ความดันในกะโหลกศีรษะลดต่ำลงได้¹² อย่างไรก็ตาม TTM สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการควบคุมความดันในกะโหลกศีรษะได้ในโรคเฉพาะต่างๆ เช่น ภาวะเลือดออกในสมอง (Intracerebral Hemorrhage, ICH), ภาวะเลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นกลาง (Subarachnoid Hemorrhage, SAH), ภาวะสมองได้รับบาดเจ็บ (Traumatic Brain Injury, TBI) และ ภาวะเนื้อสมองตายจากการขาดเลือด (Cerebral Infarct) ซึ่งจะต้องได้รับการพิสูจน์ด้วย RCT ที่ได้มาตรฐาน¹³

พยาธิสรีรวิทยาของภาวะขาดออกซิเจน กลไกตามลำดับขั้นของขาดเลือด (Hypoxic-ischemic cascade)

ในภาวะขาดออกซิเจนหรือขาดเลือดแล้วทำให้เนื้อสมองถูกทำลายนั้นมีความเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของการไหลเวียนเลือดในสมอง¹⁴ การหยุดการไหลเวียนของเลือดในสมองนำไปสู่กระแสการทำลายส่วนประกอบของระบบประสาทอย่างต่อเนื่องและไม่สามารถย้อนกลับที่เรียกว่า hypoxic-ischemic cascade¹⁵ เมื่อการไหลเวียนเลือดหยุดและออกซิเจนไม่สามารถถูกลำเลียงมาที่เซลล์ พบว่า จะทำให้การสร้าง (Adenosine triphosphate, ATP) ผิดปกติ¹⁶, เซลล์ประสาท (neurons) และเซลล์เกี่ยวพันประสาท (glia) เปลี่ยนมาใช้พลังงานแบบไม่ใช้ออกซิเจนแทนแบบใช้ออกซิเจน ส่งผลให้มีการสะสมของกรดแลคติก¹⁷ จากความล้มเหลวของ Sodium-Potassium ATPase pumps ทำให้เซลล์ประสาทอยู่ในสภาวะ depolarized ทำให้มีการปล่อย ion ต่างๆ โดยเฉพาะแคลเซียมเข้าสู่เซลล์¹⁸ ปริมาณของแคลเซียมในเซลล์ที่เพิ่มขึ้นไปกระตุ้นการหลั่ง excitatory amino acid neurotransmitter เช่น glutamate¹⁹ โดย glutamate ทำหน้าที่ไปกระตุ้นการเปิดของ calcium-permeable NMDA receptor และ AMPA receptor²⁰ ทำให้แคลเซียมแพร่เข้าสู่เซลล์ หลังจากแคลเซียมแพร่เข้าสู่เซลล์จนมากเกินไปนั้น ทำให้มีการสร้าง excitotoxicity materials ซึ่งได้แก่ free radical, reactive oxygen, phospholipase, ATPases และ endonucleases²¹ เมื่อเยื่อหุ้มเซลล์และ mitochondria เสียหาย จะนำไปสู่เซลล์ถูกทำลายและตาย (apoptosis) ในที่สุด Glutamate และสารเคมีอื่นๆที่เป็นอันตรายจากเซลล์ที่ตายแล้วถูกปล่อยออกมาสู่สิ่งแวดล้อมนอกเซลล์²² สารเคมีที่เป็นพิษเหล่านี้เป็นสาเหตุทำให้เซลล์ที่อยู่ใกล้เคียงกันถูกทำลายไปด้วย เมื่อมีการกลับเข้ามาของระบบไหลเวียนเลือดในเนื้อเยื่อสมอง จึงทำให้เซลล์ต่างๆได้รับภัยอันตรายอย่างต่อเนื่องกัน เรียกว่า ภัยอันตรายทุติยภูมิที่เกิดขึ้นเมื่อมีเลือดกลับมาเลี้ยง (reperfusion damage)²³ เม็ดเลือดขาวจากกระบวนการอักเสบเข้ามาเก็บกินเศษซากของเซลล์และเนื้อเยื่อที่ตายแล้วจะหลั่ง cytokine ออกมาจำนวนมาก²⁴

cytokine เหล่านี้เข้าไปขัดขวาง Blood Brain Barrier (BBB) การขัดขวาง BBB นี้นำไปสู่การรั่วไหลของโมเลกุลโปรตีนขนาดใหญ่ โดยเฉพาะ albumin เข้าสู่สิ่งแฉดล้อม เป็นสาเหตุที่ทำให้สมองบวม²⁵

การที่สมองบวมสร้างแรงดันขึ้นภายในสมองซึ่งส่งผลให้เนื้อเยื่อสมองที่อยู่ใกล้เคียงได้รับภยันตรายไปด้วย²⁶ hypoxic-ischemic cascade ได้แสดงอยู่ในภาพที่ 1²⁷ พยาธิสรีรวิทยาของความดันในกะโหลกศีรษะ

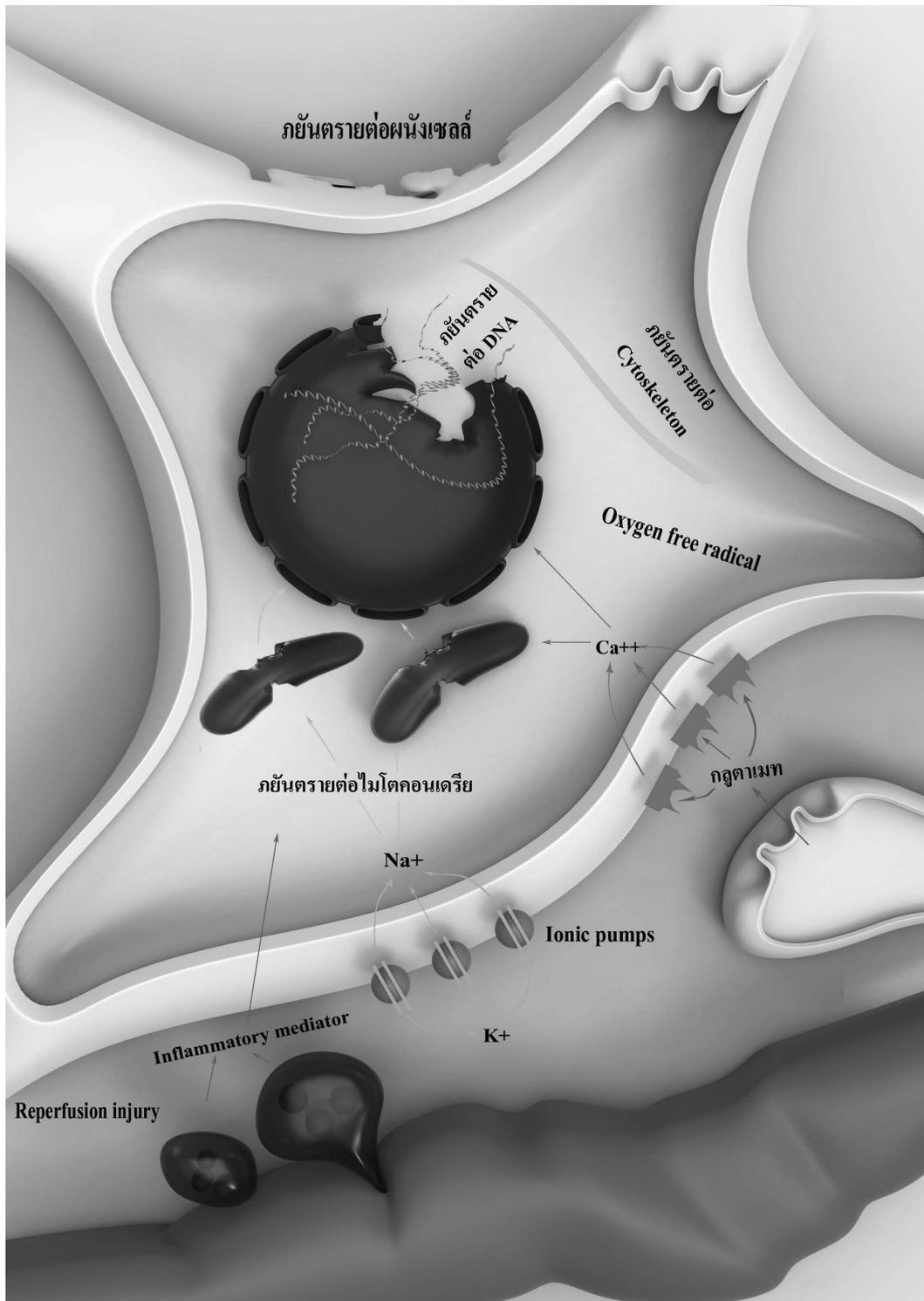


Figure 1 Hypoxic-ischemic cascade²⁷

ทฤษฎีของความดันในกะโหลกศีรษะ (intracranial pressure, ICP) เรียกว่า ทฤษฎีของมอนโรและเคลลี (Monro-Kellie doctrine) ทฤษฎีนี้เป็นของ Alexander Monro ในปี ค.ศ. 1783 ก่อนที่ George Kellie จะได้เผยแพร่บทความหนึ่งที่เป็น การสนับสนุนความคิดของ Monro ในปี ค.ศ. 1824^{28, 29} ทฤษฎีนี้กล่าวว่ากะโหลกศีรษะเป็นปริมาตรที่คงที่ และสมองถูกล้อมรอบด้วยเยื่อหุ้มสมองอย่างรัดกุม ดังนั้น การเปลี่ยนแปลงของปริมาตรในกะโหลกศีรษะ จึงส่งผลต่อความดันในกะโหลกศีรษะ³⁰ ส่วนประกอบต่างๆภายในกะโหลกศีรษะ รวมทั้งเลือด, น้ำไขสันหลัง (Cerebrospinal fluid, CSF) และเนื้อเยื่อสมอง ค่อนข้างจะคงที่ การขยายตัวของส่วนประกอบใด ส่วนประกอบหนึ่งหรือการที่มีก้อนเกิดขึ้นภายใน กะโหลกศีรษะจะทำให้ความดันในกะโหลกศีรษะ สูงขึ้นและทำให้ส่วนประกอบอื่นถูกกดทอนลงไปเพื่อ เป็นการคุมปริมาตรในกะโหลกศีรษะให้คงที่ เมื่อรอยโรคขยายใหญ่ขึ้นจะทำให้มีการเริ่มเคลื่อนย้ายน้ำ ไขสันหลังและเลือดออกจากกะโหลกโดยไม่ได้ ทำให้ความดันในกะโหลกศีรษะเปลี่ยนแปลงไปมาก³¹ แต่อย่างไรก็ตามความสามารถในการชดเชยการ เปลี่ยนแปลงของปริมาตรนี้มีจำกัด³² ถ้าหากรอยโรค ยังคงขยายใหญ่ขึ้นเรื่อยๆ ก็จะทำให้ความดันใน กะโหลกศีรษะสูงขึ้นและนำไปสู่ภาวะสมองไหล (brain herniation)³³ ยิ่งไปกว่านั้นการเพิ่มขึ้นของความดัน ในกะโหลกศีรษะยังเป็นภัยอันตรายต่อการไหลของเลือด ที่ไปเลี้ยงสมองจากการไหลของความดันเลือดที่ไปเลี้ยง สมอง เพราะ ความดันเลือดที่ไปเลี้ยงสมอง คำนวณ จาก ความดันเลือดแดงเฉลี่ยทั่วร่างกายลบด้วย ความดันในกะโหลกศีรษะ³⁴

กลไกการออกฤทธิ์ของ TTM

ผลการป้องกันของ TTM ในภาวะขาดเลือดนั้น มีกลไกการออกฤทธิ์ได้ในหลายระดับ³⁵ การออกฤทธิ์ได้ ในหลายระดับนี้ ได้แก่ การป้องกันการทำลาย BBB, ลดการสร้าง free radical, ลดการสร้าง excitotoxic neurotransmitter, ด้านการเกิดกระบวนการอักเสบและ ทำให้เซลล์ตายช้าลง (delay apoptosis)³⁶ ผลหลักๆ ของการทำ TTM เพื่อป้องกันระบบประสาทในผู้ป่วย

หลังเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้น ก็คือ การกู้ระบบไหลเวียน เลือดให้กลับคืนมา เพื่อเป็นการป้องกันภัยอันตรายที่อาจ เกิดขึ้นเมื่อมีเลือดกลับมาเลี้ยง³⁷ มีผลกระทบมากมายที่ เกิดจากภัยอันตรายที่เกิดเมื่อมีเลือดกลับมาเลี้ยงใหม่ (reperfusion damage) ได้แก่ การสร้าง free radical, การหลั่ง excitotoxic neurotransmitter, แคลเซียม เข้าเซลล์^{5, 6, 35} กระบวนการต่างๆทั้งหมดนี้จะลดลงจาก การรักษาด้วย TTM ยิ่งไปกว่านั้น TTM ยังสามารถ ช่วยลดอัตราการเผาผลาญพลังงานของเซลล์ในสมอง, ป้องกันภัยอันตรายต่อ mitochondria และเยื่อหุ้ม เซลล์^{38, 39} และสุดท้ายคือป้องกัน neurons และ glials ไม่ให้เกิด apoptosis³⁹ การป้องกัน BBB จากภัยอันตราย เป็นสิ่งที่สำคัญที่สุดในการออกฤทธิ์ของ TTM การลด ลงของการทำลาย BBB จะช่วยลดภาวะสมองบวม และ ต่อมาความดันในกะโหลกศีรษะจึงลดลงตามไปด้วย⁴⁰ ประสิทธิภาพในการลดความดันในกะโหลกศีรษะลงใน ภาวะความผิดปกติต่างๆทางสมองด้วย TTM นั้น ได้รับการพิสูจน์ในหลายๆงานวิจัยและการทดลอง มากมาย^{12, 41-44} อย่างไรก็ตาม ประโยชน์ของการควบคุม ความดันในกะโหลกศีรษะด้วย TTM ในความหลากหลาย ของลักษณะทางคลินิกนั้นยังจำเป็นที่จะต้องได้รับการ ยืนยันจาก RCT ขนาดใหญ่ที่ได้มาตรฐาน^{3, 13}

The ideal TTM

หลักการรักษาด้วย TTM แบ่งเป็น 3 ช่วง³⁵ ได้แก่ ช่วงที่ 1 คือ ช่วงการชักนำสู่อุณหภูมิเป้าหมาย เรียกว่า Induction phase ช่วงนี้เป็นการลดอุณหภูมิ แกนกลางของผู้ป่วยลงสู่อุณหภูมิเป้าหมายอย่างรวดเร็ว^{45, 46} ต่อมา ช่วงที่ 2 คือ maintenance หรือ sustainment phase เป็นช่วงที่ต้องประคับประคอง อุณหภูมิแกนกลางให้อยู่ที่อุณหภูมิเป้าหมายให้หนึ่งที่สุด ในช่วงเวลาที่ต้องการ สุดท้าย ช่วงที่ 3 คือ ช่วงที่ชักนำ อุณหภูมิแกนกลางกลับสู่ปกติ เรียกว่า rewarming phase เป็นช่วงที่ต้องทำให้อุณหภูมิแกนกลางค่อยๆสูง ขึ้นอย่างช้าๆ เพื่อลดผลแทรกซ้อนต่างๆ ซึ่งโดยทั่วไป มักจะปรับอุณหภูมิขึ้นทีละ 0.2-0.5 องศาเซลเซียส ต่อชั่วโมง^{45, 46} ผลแทรกซ้อนที่สำคัญที่สุด คือ การติดเชื้อ ซึ่งมักจะเกิดขึ้นในช่วงที่ 3 ของการรักษา เมื่อปรับ อุณหภูมิแกนกลางขึ้นอย่างรวดเร็วและออกนอก

อัตราการควบคุม⁴ กราฟที่แสดงการปรับอุณหภูมิในช่วงต่างๆของการรักษาด้วย TTM ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะหัวใจหยุดเต้น เป็นดังรูปที่ 2 นี้

Methods to achieve ideal TTM

การรักษาด้วย TTM นั้นมีวิธีในการให้การรักษาได้หลายวิธี บางวิธีไม่สามารถนำไปใช้ในทางคลินิกได้อีกต่อไป เนื่องจากเป็นวิธีที่เป็นไปไม่ได้หรือไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอ⁴⁷ วิธีการที่ใช้ร่วมกับยาลดไข้เพียงอย่างเดียวนั้น ไม่เพียงพอที่จะทำการรักษาด้วย TTM ประสบความสำเร็จได้ในกรณีที่ยังไม่มีเครื่องมือสามารถฉีด cold crystalloid solution เข้าทางหลอดเลือดดำได้เพื่อเป็นการช่วยเริ่มต้นการรักษาด้วย TTM ในช่วงส่งตัวก่อนถึงโรงพยาบาล^{48,49} อย่างไรก็ตาม การรักษาด้วย TTM ไม่สามารถประสบความสำเร็จได้หากฉีด cool fluid เข้าทางหลอดเลือดดำเพียงอย่างเดียว เนื่องจากต้องใช้ปริมาณของสารน้ำในปริมาณที่ร่างกายไม่อาจรับได้ การใช้ cooling helmets อาจมีประสิทธิภาพเพียงพอที่จะทำการรักษาด้วย TTM กับสมองของเด็กทารกเท่านั้น แต่สำหรับการรักษาในผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่ นั้น การรักษาด้วย cooling helmets ยังไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอ^{6,50}

2 วิธีการรักษาที่ได้รับการยอมรับมากที่สุดในการใช้ทางคลินิก คือ วิธี non-invasive surface และ วิธี invasive endovascular⁵¹

Invasive endovascular methods

วิธี invasive endovascular เป็นวิธีที่ใส่สายสวนเข้าทางหลอดเลือดดำส่วนกลางร่วมกับ extracorporeal cooling machine⁴ การใส่สายสวนเข้าทางหลอดเลือดดำส่วนกลางสามารถแทงผ่านทาง femoral vein, jugular vein หรือ subclavian vein ได้ และแน่นอนว่าใส่ระบบควบคุมอุณหภูมิร่างกายอัตโนมัติเข้าไปด้วย สำหรับเครื่องมือที่จะนำมาใช้นั้นในตลาดสากลมีอยู่ 2 ยี่ห้อ ที่สามารถนำมาใช้ คือ CoolGard3000 และ Celcius Control System ข้อดีของระบบ endovascular คือระบบนี้มีประสิทธิภาพสูงที่จะทำให้อุณหภูมิแกนกลางร่างกายลดลงสู่อุณหภูมิเป้าหมายอย่างรวดเร็ว ควบคุมระดับให้อุณหภูมินิ่งที่เป้าหมายได้ดี และสามารถทำให้อุณหภูมิแกนกลางกลับสู่ปกติได้อย่างช้าๆในอัตราควบคุมที่ต้องการ^{52,53} ข้อได้เปรียบอีกอย่างของระบบ endovascular คือสามารถลดการใช้ยารักษาภาวะหนาวสั่น (shivering) ที่มีฤทธิ์วังทั้งหลายระหว่างการรักษาด้วย TTM ด้วย

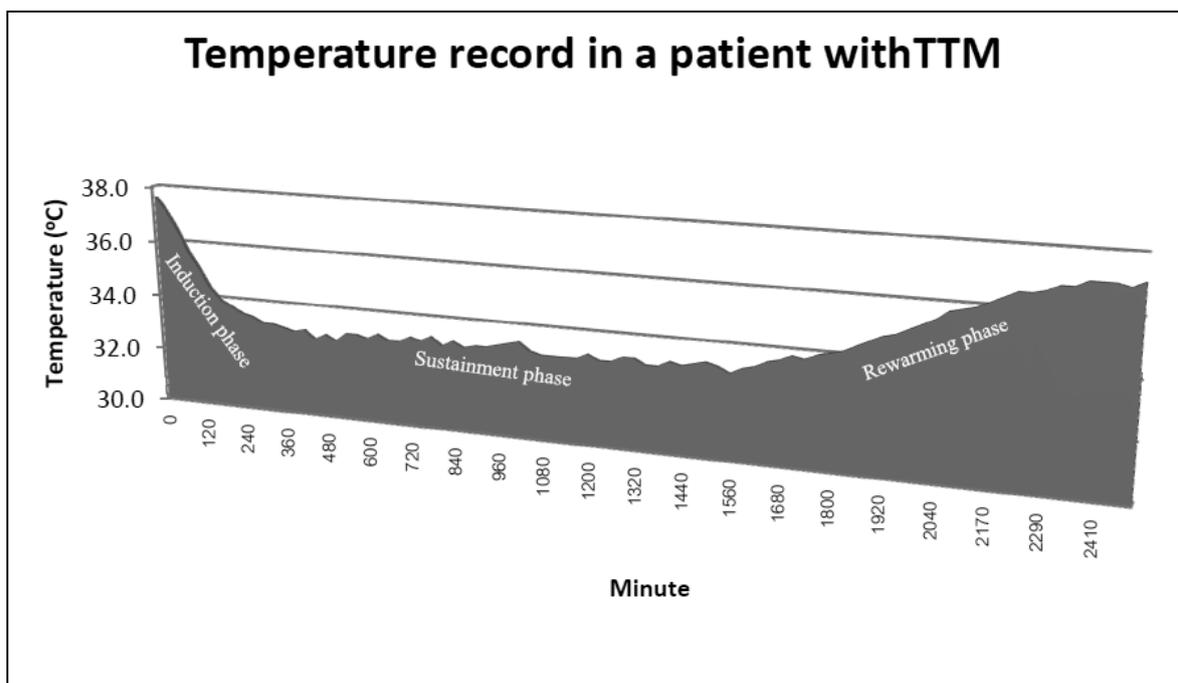


Figure 2 ระยะเวลาต่างๆในขั้นตอนการรักษาด้วย TTM

การใช้ skin counter-warming⁵⁴ เนื่องจากผิวหนังของผู้ป่วยยังมีที่ว่างมากมาย การให้ยารักษา shivering อาจทำให้ต้องใส่ท่อช่วยหายใจ เนื่องจากผู้ป่วยอาจมีระดับการรู้ตัวลดลงจากยา⁵⁵ ด้วยเหตุนี้จึงทำให้การรักษาด้วย TTM โดยใช้วิธี endovascular method เป็นวิธีที่ถูกแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะสมองขาดเลือดเฉียบพลัน เนื่องจากต้องการหลีกเลี่ยงการใส่ท่อช่วยหายใจในผู้ป่วยกลุ่มนี้⁵⁶⁻⁵⁸ อย่างไรก็ตามการใส่สายสวนก็ยังคงมีภาวะแทรกซ้อนและการใส่สายสวนเข้าทางหลอดเลือดดำส่วนกลางมีข้อจำกัดที่ทำให้เกิดผลเสียสำหรับวิธี endovascular method^{59,60}

Non-invasive surface methods

การประคบน้ำแข็งบริเวณคอ รักแร้ และหน้าขา เป็นวิธีที่ง่ายที่สุดในการลดอุณหภูมิพื้นผิว จากงานวิจัยแบบ RCT ที่สำคัญสองการศึกษา เกี่ยวกับการรักษาด้วย TTM ในผู้ป่วยภาวะหลังหัวใจหยุดเต้น (post-cardiac arrest syndrome, PCAS) แสดงให้เห็นประสิทธิภาพของการประคบน้ำแข็ง^{1,2} อย่างไรก็ตามการประคบน้ำแข็งมีข้อเสียหลายอย่าง เช่น ต้องใช้กำลังคนและความพยายามสูง, ควบคุมอุณหภูมิเป้าหมายได้ยาก, มีโอกาสเกิดโรคแทรกซ้อนสูง⁶¹ ดังนั้นการใช้ auto-feedback temperature regulated machine จึงเป็นที่นิยมมากกว่าเพราะสามารถควบคุมอุณหภูมิเป้าหมายได้ดีกว่า ทำให้มีความน่าเชื่อถือมากกว่า⁴⁷ มีอุปกรณ์หลายยี่ห้อที่มี auto-feedback temperature regulated machine ร่วมกับ circulatory cold water blankets/pads/cold air-flow blankets ได้แก่ Arcticsun, Criticool และ Blanketrol โดยเครื่องนี้สามารถลดอุณหภูมิได้อย่างรวดเร็ว แล้วทำให้บริเวณนั้นอุ่นขึ้นเข้าสู่อุณหภูมิปกติอย่างช้าๆ หลักการทำงานของเครื่อง คือ การตรวจวัดอุณหภูมิแกนกลางของร่างกายโดยตรง อุณหภูมิของน้ำในแผ่นประคบ จะถูกปรับโดยอัตโนมัติเพื่อให้อุณหภูมิแกนกลางไปสู่เป้าหมายที่กำหนดไว้⁶²

แผ่น EMCOOL ประกอบไปด้วยแกรไฟต์ที่สามารถนำความร้อนได้ดี ก่อนใช้งานต้องนำแผ่น EMCOOL ไปแช่เย็น ที่ 9 องศาเซลเซียสให้แผ่นเก็บความเย็นไว้ EMCOOL ใช้งานง่าย ด้วยการประคบลงไปบนผิวหนังโดยตรงโดยไม่ต้องต่อกับอุปกรณ์

ไฟฟ้าอื่น ๆ⁶³ จึงสะดวกนำไปใช้งานในรถฉุกเฉินหรือ ณ ที่เกิดเหตุนอกโรงพยาบาล เพื่อเริ่มการรักษาด้วย TTM ได้ตั้งแต่ภายนอกโรงพยาบาล⁶⁴

The novel esophageal cooling device เป็นวิธีการที่ใหม่ที่สุด ซึ่งเพิ่งได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา (The United States Food and Drug Administration, USFDA)⁶⁵ มีการศึกษาเบื้องต้นในผู้ป่วย PCAS แต่ยังไม่มีการศึกษา RCT ในอุปกรณ์ชนิดนี้⁶⁶

ภาวะหนาวสั่นและการตอบสนองทั่วไปทางสรีรวิทยา

เมื่ออุณหภูมิร่างกายลดลง หลอดเลือดส่วนปลายจะเกิดการหดตัว⁶⁷ ซึ่งถ้าอุณหภูมิยังลดลงเรื่อยๆ จนถึงจุดๆ หนึ่ง ร่างกายจะเกิดภาวะหนาวสั่น⁴ ซึ่งเป็นการตอบสนองทางกายภาพที่ปกติ และแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยยังมีระบบประสาทที่ดี⁶⁸ การควบคุมภาวะหนาวสั่น เป็นอีกขั้นตอนหนึ่งที่สำคัญและควรคำนึงถึงระหว่างการรักษาด้วย TTM อีกทั้งยังเป็นส่วนสำคัญที่จะทำให้การรักษาด้วย TTM ประสบผลสำเร็จ เนื่องจากภาวะหนาวสั่นของผู้ป่วยเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพของการรักษาด้วย TTM^{54,69} โดยทั่วไปแนะนำให้ประเมินภาวะสั่นทางคลินิกได้ด้วย Bedside Shivering Assessment Score (BSAS)⁷⁰ ดังแสดงในตารางที่ 1

ในระหว่างการรักษาด้วย TTM ผลการตรวจสอบพบว่า การที่หลอดเลือดแดงส่วนปลายมีความต้านทานเพิ่มขึ้น ระหว่างช่วงการชักนำสู่อุณหภูมิเป้าหมาย (induction phase) ของ TTM นั้นเป็นอาการเพียงระยะสั้นๆ ซึ่งไม่ส่งผลกระทบต่อความดันโลหิต⁷¹ ในระหว่าง ช่วงที่ต้องประคับประคองอุณหภูมิแกนกลางให้อยู่ที่อุณหภูมิเป้าหมายให้หนึ่ง (maintenance phase) เกือบร้อยละ 50 ของผู้ป่วยหลังภาวะหัวใจหยุดเต้น เกิดภาวะหัวใจเต้นช้าแบบสม่ำเสมอ (sinus bradycardia) โดยที่มีอัตราการเต้นของหัวใจต่ำกว่า 50 ครั้งต่อนาที⁷² อย่างไรก็ตาม sinus bradycardia นี้เป็นการตอบสนองต่อภาวะอุณหภูมิที่ลดลงโดยไม่ส่งผลกระทบต่อระบบหมุนเวียนโลหิตแต่อย่างใด จึงไม่จำเป็นต้องให้การรักษาใดๆ เพื่อเพิ่มอัตราการเต้น

ของหัวใจ นอกจากนี้การตรวจพบ sinus bradycardia ในช่วง maintenance phase นี้ น่าจะเป็นข้อบ่งชี้ถึงระบบการตอบสนองที่ยังทำงานได้ดีซึ่งเป็นการบอกการพยากรณ์โรคที่ดีอีกด้วย⁷³ ในสัตว์ทดลองจะพบการทำงานของเกล็ดเลือดผิดปกติและการแข็งตัวของเลือดที่ช้ากว่าปกติเมื่ออุณหภูมิแกนกลางลดลงต่ำกว่า 35 องศาเซลเซียส (hypothermia)^{4,67} แต่ลักษณะดังกล่าว พบได้น้อยมากในเวชปฏิบัติ และไม่นำไปสู่การมีเลือดออกผิดปกติในทางคลินิก^{3,74} นอกจากนี้เมื่ออุณหภูมิแกนกลางต่ำกว่า 35 องศาเซลเซียส ก็ยังเป็นเหตุให้ไตการขับน้ำออกมากขึ้น ทำให้ร่างกายปรับสู่ภาวะ volume contraction ในช่วง maintenance phase⁷⁵ ผู้ป่วยจะมีระดับ potassium ในเลือดต่ำ (hypokalemia) ในช่วง maintenance phase จากการที่ potassium โยกกลับเข้าไปในเซลล์ร่วมกับ การขับ potassium มากขึ้นทางไต แต่อาการดังกล่าว

นี้ จะหายได้เองเมื่ออุณหภูมิแกนกลางสูงขึ้นในช่วง rewarming phase^{4,76}

นอกจากนี้ serum amylase สูงขึ้น จะพบได้บ่อยเมื่ออุณหภูมิแกนกลางลดลงในช่วง maintenance phase อย่างไรก็ตาม serum amylase สูงขึ้นนี้ มักไม่ทำให้เกิดพยาธิสภาพตับอ่อนอักเสบ (pathologic pancreatitis)⁷⁷ และในช่วง maintenance phase นี้ ผู้ป่วยจะมีภาวะน้ำตาลในเลือดสูง เนื่องจากระดับอินซูลินต่ำ แต่การให้อินซูลินเสริมต้องระมัดระวัง เพราะอาจไปทำให้ภาวะ hypokalemia ที่มีอยู่แล้วแย่ลง⁷⁸ ผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากการรักษาด้วย TTM คือความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ปอดอักเสบ (pneumonia) และเกิดภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (septicemia) อย่างไรก็ตาม หากได้รับการรักษาที่เหมาะสม การติดเชื้อแทรกซ้อนนี้ จะไม่นำไปสู่ผลลัพธ์ที่เป็นลบแต่อย่างใด^{47,79}

Table 1 Bedside Shivering Assessment Score (BSAS)

Bedside Shivering Assessment Score (BSAS)	
0	No shivering
1	Mild: Shivering localized to neck and/or thorax only
2	Moderate: Shivering involves gross movement of upper limbs
3	Severe: Shivering involves gross movement of trunk, upper limbs and lower limbs

การประยุกต์ใช้ TTM ทางคลินิก

การรักษาด้วย TTM ในผู้ป่วยหลังภาวะหัวใจหยุดเต้น (TTM in PCAS)

การเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้นทำให้อวัยวะต่างๆ ในร่างกายโดยเฉพาะอย่างยิ่งสมอง ไม่ได้รับเลือดและออกซิเจนไปหล่อเลี้ยง ทำให้เกิดกลุ่มอาการภาวะหลังหัวใจหยุดเต้น (PCAS)⁸⁰ นอกเหนือจากภยันตรายจากการขาดเลือดและออกซิเจนโดยตรงแบบปฐมภูมิแล้ว การกลับเข้ามาของระบบไหลเวียนหลังจากหัวใจกลับมาทำงาน (restore of spontaneous circulation, ROSC) ทำให้เกิดภยันตรายทุติยภูมิที่เรียกว่า reperfusion

injury ซ้ำเติมให้เกิดความเสียหายต่ออวัยวะต่างๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งสมองมากยิ่งขึ้น⁸¹⁻⁸³ ภยันตรายอันขมขายเหล่านี้เป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิต โดยร้อยละ 68 ของผู้ป่วย PCAS ที่เกิดอาการหัวใจหยุดเต้นนอกโรงพยาบาล (out-of hospital cardiac arrest, OHCA) และ ร้อยละ 23 ของผู้ป่วย PCAS ที่เกิดอาการหัวใจวายในโรงพยาบาล (in-hospital cardiac arrest, IHCA) จะเสียชีวิตในเวลาต่อมาหลังการช่วยฟื้นหัวใจสำเร็จ⁸⁴ การรักษาด้วย TTM เป็นการรักษาเพื่อการปกป้องสมองและอวัยวะอื่นๆ จากภยันตรายหลังภาวะหัวใจหยุดเต้นที่เป็นที่รู้จักกันดีในปัจจุบัน⁸⁵⁻⁸⁷

จากงานวิจัย RCT ทั้งสองการศึกษาหลัก ที่เกี่ยวกับการรักษาด้วย TTM ในผู้ป่วย PCAS แสดงให้เห็นว่า การรักษาด้วย TTM ในผู้ป่วย PCAS ที่เกิดหัวใจหยุดเต้นนอกโรงพยาบาล (OHCA) แบบ หัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะแบบสั่นพลิ้ว (ventricular fibrillation, VF) หรือภาวะหัวใจห้องล่างเต้นเร็ว (ventricular tachycardia, VT) ที่ยังไม่รู้สึกตัวหลัง การช่วยฟื้นคืนหัวใจ สามารถลดอัตราการเสียชีวิตและ ทำให้ผลลัพธ์ทางประสาทวิทยาคลินิก (neurological outcome) ดีขึ้น^{1,2} ประโยชน์ที่ได้รับจากการรักษาด้วย TTM ในผู้ป่วย PCAS กลุ่มนี้ แสดงเป็นตัวเลขทางสถิติ คือ number-needed-to-treat (NNT) เท่ากับ 7 ในกรณีลดการเสียชีวิต และ NNT เท่ากับ 6 ในกรณี ผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดี⁸⁸ ข้อมูลและผลลัพธ์ที่สำคัญ จากงานวิจัย RCT ทั้งสอง แสดงในตารางที่ 2 หลังจากงานวิจัยทั้งสองได้รับการเผยแพร่ไม่นาน สมาคมวิชาชีพหลักที่มีศักยภาพในการขึ้นำการรักษา

อย่าง International Liaison Committee on Resuscitation (ค.ศ.2003) และ American Heart Association (ค.ศ.2010) ได้เผยแพร่แนวทางการรักษา โดยแนะนำให้ใช้การรักษาด้วย TTM ในผู้ป่วย PCAS ที่เกิดหัวใจหยุดเต้นนอกโรงพยาบาล (OHCA) แบบ VT หรือ VF (shockable rhythm) และยังมีสติ ไม่สมบูรณ์หลังการช่วยฟื้นหัวใจ โดยให้ลดอุณหภูมิ แกนกลางลงมาที่ 32 ถึง 34 องศาเซลเซียส เป็นเวลานาน 12 ถึง 24 ชั่วโมง^{6,7}

ในปี ค.ศ. 2013 การศึกษาที่มีชื่อว่า TTM trial ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วย TTM ในผู้ป่วย PCAS ที่อุณหภูมิเป้าหมาย 33 องศาเซลเซียส กับ อุณหภูมิเป้าหมาย 36 องศาเซลเซียส⁸⁹ พบว่า ผลลัพธ์ที่ได้ในทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ณ 6 เดือน⁹⁰ และถึงแม้จะติดตามต่อถึงสองปี แต่ผลลัพธ์ทางประสาท วิทยาคลินิกของทั้งสองกลุ่มก็ไม่แตกต่างกัน⁹¹ เป็นที่มา ของข้อถกเถียงสำหรับอุณหภูมิเป้าหมายที่เหมาะสม

Table 2 Summary of the landmark randomized control trials for TTM in PCAS

	Australian trial	European trial
Sample size	N=77	N=275
TTM VS Untreated	43 TTM VS 34 Untreated	137 TTM VS 138 Untreated
Initial rhythm	VT / VF	VT / VF
Method of TTM	Surface with ice packs	Surface with cooling blankets/ pads and ice packs
Place of initiation	Emergency department	Prehospital setting
Target temperature	33 degrees Celsius	32-34 degrees Celsius
Duration of TTM	12 hours	24 hours
Time of Follow up	30 days	6 months
Outcomes	NNT of 7 to avoid death	NNT of 6 to improve neurological outcomes

สำหรับการรักษาด้วย TTM ในผู้ป่วย PCAS และเป็น ที่มาถึงข้อสงสัยเกี่ยวกับประสิทธิผลของการรักษาด้วย TTM⁹² อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ตอกย้ำให้เห็นถึง ประโยชน์ของการรักษาด้วย TTM ในผู้ป่วย PCAS เพียงแต่อุณหภูมิต่ำที่แนะนำให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วย กลุ่มนี้ยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป⁹³

ประสิทธิผลของ TTM ในผู้ป่วยหลังภาวะหัวใจ หยุดเต้น ที่เกิดจากสาเหตุอื่นๆ ที่ไม่ใช่ ภาวะหัวใจหยุด เต้นนอกโรงพยาบาล (OHCA) ประเภท shockable rhythm ยังไม่เป็นที่ชัดเจนนัก⁹⁴ มีการวิเคราะห์เพิ่มเติม จากงานวิจัย RCT หลักที่เผยแพร่ไปก่อนหน้านี้ พบว่า ผู้ป่วยหัวใจหยุดเต้นนอกโรงพยาบาล ประเภท nonshockable rhythm หลังจากได้รับการบำบัดด้วย TTM แล้ว ผลลัพธ์ทางประสาทวิทยาคลินิก เทียบ เท่ากับ ผลลัพธ์ที่ได้ในผู้ป่วยหัวใจหยุดเต้นนอก โรงพยาบาล (OHCA) ประเภท shockable rhythm แต่ผู้ป่วยมีโอกาสเสียชีวิตมากกว่าใน 6 เดือน หลังได้ รับการรักษา^{6,7,94} แต่งานวิจัยล่าสุด กลับแสดงให้เห็นว่า มากกว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยประเภท nonshockable rhythm หลัง ภาวะหัวใจหยุดเต้นนอกโรงพยาบาล (OHCA) แล้วได้รับการรักษาด้วย TTM มีผลลัพธ์ ทางประสาทวิทยาคลินิกที่ดีกว่า และมีอัตราการเสียชีวิต ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษา⁷⁴ มีการศึกษาขนาด เล็กที่แสดงให้เห็นว่า การรักษาด้วย TTM สำหรับ ผู้ป่วยหัวใจหยุดเต้นในโรงพยาบาล (IHCA) สามารถ เพิ่มอัตราการรอดชีวิตและช่วยให้ผลลัพธ์ทางคลินิกดี ขึ้นเล็กน้อย^{74,95}

ล่าสุดในปี ค.ศ. 2015 International Liaison Committee on Resuscitation, American Heart Association และ European Resuscitation Council ชี้แจงว่า ผู้ป่วยที่ไม่รู้สึกตัวและกลับมาชีพจรปกติ แล้ว หลังเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้น ไม่ว่าจะนอกหรือใน โรงพยาบาล และไม่ว่าจะเป็นประเภท shockable rhythm หรือ nonshockable rhythm ก็ตาม ควรใช้ การบำบัดด้วย TTM ที่มีอุณหภูมิเป้าหมายระหว่าง 32 และ 36 องศาเซลเซียส เป็นเวลาอย่างน้อย 24 ชั่วโมง. เนื่องจากผลวิเคราะห์แสดงให้เห็นว่า การรักษาด้วย TTM ให้กับผู้ป่วยหลังภาวะหัวใจหยุดเต้น จะทำให้ ผู้ป่วยมีผลลัพธ์ทางประสาทวิทยาคลินิกที่ดีขึ้นกว่า

การไม่ให้การรักษา⁸⁻¹⁰ อย่างไรก็ตามผลลัพธ์ของ การรักษาในผู้ป่วยประเภท nonshockable rhythm, ผู้ป่วยหัวใจหยุดเต้นในโรงพยาบาล (IHCA) หรือ ผู้ป่วยที่สาเหตุของหัวใจหยุดเต้นไม่ได้มาจากโรคหัวใจ โดยตรง (non-cardiac causes of arrest) นั้นยังไม่มี ข้อมูลที่ให้ข้อสรุปได้แน่ชัด⁹⁶

Therapeutic Hypothermia after Paediatric Cardiac Arrest (THAPCA) Trial เป็น RCT ที่ศึกษา ถึงประโยชน์ของการรักษาด้วย TTM ในผู้ป่วย PCAS ที่อายุน้อยกว่า 18 ปี ที่เกิดหัวใจหยุดเต้นทั้งในและนอก โรงพยาบาล และทุกประเภทของ initial rhythm⁹⁷ ปรากฏว่า ผลลัพธ์ทางคลินิกของการรักษาด้วย TTM ที่อุณหภูมิเป้าหมายที่ 33 องศาเซลเซียส ไม่แตกต่าง จากกลุ่มควบคุมที่อุณหภูมิเป้าหมายที่ 36.8 องศา เซลเซียส^{98,99} จึงยังไม่แนะนำให้ใช้การรักษาด้วยวิธีนี้ อย่างเป็นทางการในเด็ก

TTM ใน โรคสมองขาดเลือด

การรักษาด้วย TTM ให้ผลปกป้องระบบ ประสาทได้อย่างดีเยี่ยมจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง ที่ถูกทำให้เกิดหลอดเลือดสมองอุดตันและมีพยาธิ สภาพสมองขาดเลือด¹⁰⁰ อย่างไรก็ตามการประยุกต์ใช้ ในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองขาดเลือด มีข้อจำกัดค่อนข้าง มาก¹⁰¹ นิยมใช้ invasive endovascular method ในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองขาดเลือดเฉียบพลัน เพราะ จากการศึกษาทางคลินิกพบว่ามีความเป็นไปได้และมี ความปลอดภัยเพียงพอต่อผู้ป่วย^{55,102} ข้อได้เปรียบ ของ endovascular method คือสามารถใช้ skin counter-warming เพื่อลดอาการหนาวสั่นได้อย่างมี ประสิทธิภาพ⁵⁴ จึงสามารถหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงที่ ทำให้ง่วงซึมจากการใช้ยาเพื่อควบคุมอาการหนาวสั่น ทำให้ไม่จำเป็นต้องใส่ท่อช่วยหายใจระหว่างการ รักษา^{53,102} endovascular method ไม่ส่งผลให้เกิด ภาวะเลือดออกแทรกซ้อนหลังจากให้ยาละลายลิ่มเลือด ทางหลอดเลือดดำ (intravenous recombinant tissue plasminogen activator, i.v. rtPA) นำเสียดายที่ การศึกษาถึงการรักษาด้วย TTM โดยใช้ endovascular method ที่อุณหภูมิเป้าหมาย 33 องศาเซลเซียส หลังจากให้ i.v. rtPA ในผู้ป่วยสมองขาดเลือด (ICTuS

2 Trial) ต้องยุติก่อนกำหนดเนื่องจากขาดเงินทุนสนับสนุน ซึ่งกลุ่มตัวอย่างที่ได้ ณ เวลาที่การศึกษายุติ ยังมีจำนวนน้อยเกินกว่าจะนำมาสรุปผลลัพธ์ของการรักษาด้วยวิธีนี้ในทางคลินิก¹⁰³

TTM น่าจะสามารถนำมาใช้ลดอาการเลือดออกแทรกซ้อนในสมองหลังจากให้ i.v. rtPA ได้ดีพอๆกับหลังจากใช้ endovascular treatment^{104,105} การศึกษา RCT ถึงประโยชน์ของการรักษาด้วย TTM ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดเฉียบพลัน โดยกำหนดอุณหภูมิเป้าหมายที่ 34-35 องศาเซลเซียส ยังไม่แล้วเสร็จ¹⁰⁶ ระหว่างรอผลจากการศึกษา ไม่แนะนำให้ใช้การรักษาด้วย TTM เป็นการรักษาหลักในคนไข้ที่มีภาวะสมองขาดเลือดเฉียบพลัน¹⁰⁷ การควบคุมภาวะไข้ด้วย TTM นั้นมีประโยชน์อย่างมากกับผู้ป่วยที่มีภาวะสมองขาดเลือดเฉียบพลัน¹⁰⁸ การลดความดันในกะโหลกศีรษะด้วย TTM ในภาวะสมองขาดเลือดปริมาตรสูง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง middle cerebral artery infarct ได้รับการสนับสนุนจากการศึกษาทั้งในสัตว์ทดลองและทางคลินิก^{41,43,109} อย่างไรก็ตามการนำเทคนิคนี้มาใช้เป็นการรักษาหลักสำหรับลดความดันในกะโหลกศีรษะยังมีข้อจำกัด และยังมีข้อมูลไม่เพียงพอถึงผลลัพธ์ทางคลินิก^{3,108}

TTM ใน traumatic brain injury (TBI)

จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่า TTM สามารถลดความดันในกะโหลกศีรษะและปกป้องภยันตรายที่เกิดขึ้นกับสมองที่เกิดจาก TBI ได้อย่างเยี่ยมยอด¹¹⁰⁻¹¹² การศึกษาประโยชน์ของ TTM ในผู้ป่วย TBI มีรายงานตั้งแต่ก่อนปี ค.ศ. 2000 จากประเทศจีน แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของ TTM ในการควบคุมความดันในกะโหลกศีรษะ อีกทั้งยังได้ผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีเมื่อติดตามไปถึง 6 เดือนถึง 1 ปี^{113,114} แต่น่าเสียดายที่เมื่อนำผลลัพธ์ของการศึกษาที่มีก่อนปี ค.ศ. 2003 มาวิเคราะห์แบบ meta-analysis กลับไม่ได้แสดงให้เห็นว่า TTM มีประโยชน์ในผู้ป่วย TBI ในแง่ของการปกป้องภยันตรายที่เกิดขึ้นกับสมอง¹¹⁵⁻¹¹⁷ ตอกย้ำด้วยการศึกษาแบบ RCT ในปีถัดมาที่แสดงผลลัพธ์ที่เป็นลบต่อการรักษาด้วย TTM ในผู้ป่วย TBI ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่^{71,118,119}

ภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูงพบบ่อยและเป็นปัจจัยสำคัญที่นำไปสู่การพยากรณ์โรคไม่ดีในผู้ป่วย TBI^{120,121} การศึกษา TTM ในผู้ป่วย TBI ที่ผ่านมามักจะทำการ rewarm ในจังหวะที่ความดันในกะโหลกศีรษะกำลังสูงขึ้น¹²² จึงอาจเป็นเหตุผลที่สำคัญที่ทำให้ผลลัพธ์การรักษาในการศึกษาก่อนหน้านี้ล้มเหลว¹²³ ผู้ป่วย TBI กลุ่มที่ความดันในกะโหลกศีรษะสูงอาจเป็นกลุ่มเฉพาะที่จะได้ประโยชน์จากการรักษาด้วย TTM¹² อย่างไรก็ตาม การศึกษาถึงประโยชน์ของการรักษาด้วย TTM ในผู้ป่วย TBI เฉพาะที่มีภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูง (Eurotherm3235 Trial) ได้รับการเผยแพร่เมื่อไม่นานมานี้¹²⁴ กลับไม่พบประโยชน์ของการรักษาด้วย TTM ในผู้ป่วย TBI ที่มีความดันในกะโหลกศีรษะสูงกว่า 20 มิลลิเมตรปรอท¹²⁵ ยังมีการศึกษาเกี่ยวกับการรักษาด้วย TTM ในผู้ป่วย TBI ที่มีความดันในกะโหลกศีรษะสูงที่ยังไม่แล้วเสร็จ¹²⁶ คงต้องติดตามดูต่อไปว่าจะมีผลลัพธ์อย่างไร จากการรวบรวมการศึกษามาวิเคราะห์ด้วย meta-analysis ล่าสุด รายงานว่านอกจากไม่พบประโยชน์ของการรักษาด้วย TTM ในผู้ป่วย TBI แล้ว การรักษาด้วย TTM อาจทำให้เกิดผลแทรกซ้อนมากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ภาวะปอดอักเสบและภาวะแทรกซ้อนทาง cardiovascular¹²⁷ จากข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบัน ยังไม่แนะนำให้ใช้การรักษาด้วย TTM เป็นการรักษาหลักในผู้ป่วย TBI แต่ควรแนะนำให้ผู้ป่วยเข้าร่วมในการศึกษาต่างๆที่กำลังดำเนินการอยู่ เพื่อประโยชน์ที่ได้ในอนาคต¹²⁸

การควบคุมไข้ในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤตทางระบบประสาทด้วยเครื่อง TTM

ไข้มักพบได้บ่อยในผู้ป่วยวิกฤตทางระบบประสาทซึ่งเพิ่มความเสี่ยงที่จะมีภาวะแทรกซ้อนและผลการรักษาที่ไม่พึงประสงค์^{129,130} โดยการมีไข้เพิ่มขึ้น 1 องศาเซลเซียส จะทำให้ผลการรักษาแยกลง 2.2 เท่า¹³¹ สาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของไข้ยังคงมาจากการติดเชื้อ¹³² อุปกรณ์ที่ใช้ในการรักษาด้วย TTM สามารถนำมาประยุกต์ใช้เป็นอุปกรณ์ลดไข้ในผู้ป่วยวิกฤตทางระบบประสาทได้ เทคนิคที่นิยมใช้คือ surface method แต่ endovascular method ก็ยังสามารถนำมาใช้

ลดไข้ได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัยด้วยเช่นเดียวกัน^{133,134} การลดไข้ในผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดสามารถทำให้อัตราการรอดชีวิตในช่วงต้นดีขึ้นได้¹³⁵ อย่างไรก็ตาม ประโยชน์ของการลดไข้ในผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดยังไม่ได้รับการพิสูจน์อย่างชัดเจนถึงประโยชน์ในทางคลินิกในระยะยาว^{136,137} นอกจากนี้ การลดไข้ถือเป็นมาตรฐานหนึ่งในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง¹⁰⁷

การใช้ TTM ในกรณีอื่น ๆ

TTM สามารถใช้ในการบรรเทาภัยอันตรายของอวัยวะต่างๆจากการขาดเลือดในระหว่างการผ่าตัดหัวใจขณะที่ระบบหมุนเวียนโลหิตถูกทำให้หยุดทำงานชั่วคราว^{138,139} การใช้ TTM ระหว่างผ่าตัดในผู้ป่วยภาวะเลือดออกได้เยื่อหุ้มสมองชั้นกลาง (SAH) ที่มีระดับความรุนแรงน้อย ยังไม่พบว่ามีประโยชน์และอาจเพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อ¹⁴⁰ จากการศึกษาในสัตว์ทดลองที่มีเลือดออกในสมอง TTM สามารถลดสมองบวมรอบๆก้อนเลือดในได้¹⁴¹ ส่วนข้อมูลทางคลินิกของการใช้ TTM ในผู้ป่วยเลือดออกในสมองยังต้องรอการศึกษาที่อยู่ระหว่างดำเนินการ¹⁴² เช่นเดียวกับการใช้ TTM ในผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บที่ไขสันหลัง ซึ่งถึงแม้จะมีข้อมูลว่าได้ประโยชน์ในสัตว์ทดลองแต่ยังต้องรอข้อมูลในการศึกษาทางคลินิกที่กำลังดำเนินการอยู่ เพื่อนำมาประยุกต์ใช้ในผู้ป่วยต่อไป¹⁴³ ผู้เชี่ยวชาญแนะนำให้ใช้ TTM ควบคุมความดันในกะโหลกศีรษะในผู้ป่วย fulminant hepatic encephalopathy ที่มักเกิดระหว่างรอการปลูกถ่ายตับ¹⁴⁴

การใช้ TTM ในผู้บริจาคอวัยวะสามารถช่วยปกป้องอวัยวะจากภัยอันตรายที่เกิดจากภาวะขาดออกซิเจนได้ดี มีศึกษา RCT ถึงการใช้ TTM ในผู้บริจาคไต โดยกำหนดอุณหภูมิเป้าหมายที่ 34 ถึง 35 องศาเซลเซียส พบว่าสามารถช่วยให้คุณภาพของไตในผู้รับดีขึ้น¹⁴⁵ การศึกษานี้เป็นงานแรกที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิผลของการปกป้องอวัยวะด้วย TTM ภายนอกสมอง การใช้ TTM ในการปลูกถ่ายไตนี้ คาดหมายว่าจะได้อยู่ในแนวทางการรักษามาตรฐานของการปลูกถ่ายไตในอนาคตอันใกล้

บทสรุป

จุดประสงค์หลักในการรักษาด้วย TTM ในผู้ป่วยภาวะวิกฤตทางระบบประสาท คือเพื่อปกป้องภัยอันตรายที่เกิดขึ้นกับสมองจากสาเหตุต่างๆโดยเฉพาะอย่างยิ่งภาวะสมองขาดเลือดและออกซิเจน และเพื่อควบคุมความดันในกะโหลกศีรษะ เหตุที่ TTM สามารถปกป้องภัยอันตรายที่จะเกิดขึ้นกับสมองจากภาวะขาดเลือดและออกซิเจนได้อย่างมีประสิทธิภาพเนื่องจาก TTM สามารถออกฤทธิ์ในหลายระดับของ ischemic cascade วิธีการรักษาด้วย TTM ที่นิยมใช้ในทางคลินิกมีอยู่ 2 วิธีคือ endovascular technique และ non-invasive surface cooling, ขั้นตอนการรักษาด้วย TTM ที่สมบูรณ์แบบแบ่งออกเป็น 3 ช่วงคือ ช่วงแรกคือการชักนำอุณหภูมิแกนกลางสู่เป้าหมายอย่างรวดเร็ว, ช่วงถัดมาเป็นการปรับระดับและควบคุมอุณหภูมิแกนกลางให้อยู่ที่เป้าหมายให้คงที่ และช่วงสุดท้ายอุณหภูมิแกนกลางจะถูกทำให้กลับสู่ปกติอย่างช้าๆในอัตราที่อยู่ในการควบคุม เมื่อเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้น อวัยวะต่างๆโดยเฉพาะอย่างยิ่งสมองจะได้รับภัยอันตรายจากการขาดเลือดและออกซิเจน TTM มีประโยชน์ที่สุดในการใช้กับผู้ป่วยภาวะหลังหัวใจหยุดเต้น และได้รับการแนะนำว่าเป็นวิธีการรักษาที่จำเป็นในผู้ป่วยหัวใจหยุดเต้นนอกโรงพยาบาล (OHCA) แบบ shockable rhythm มานานกว่า 10 ปีแล้ว แม้อาจจะมีประโยชน์อย่างยอดเยี่ยม แต่ ก็ยังแนะนำให้ใช้ TTM ในผู้ป่วยหัวใจหยุดเต้นในโรงพยาบาล (IHCA) และหัวใจหยุดเต้นแบบ nonshockable rhythm, ประโยชน์ของการปกป้องไตด้วย TTM ก่อนการปลูกถ่าย เป็นการแสดงให้เห็นถึงประสิทธิผลของ TTM ต่ออวัยวะอื่นนอกจากสมองที่มีข้อพิสูจน์ทางคลินิก, TTM อาจจะมีประโยชน์ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดเฉียบพลันจากโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน และผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บในสมอง แต่ยังคงรอผลจากการศึกษาทางคลินิกเพื่อนำมาประยุกต์ใช้ที่เหมาะสม, วิธีการของ TTM สามารถนำมาประยุกต์ใช้เพื่อลดไข้ในผู้ป่วยที่มีภาวะวิกฤตทางระบบประสาท

References

1. Hypothermia after Cardiac Arrest Study G. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2002;346(8):549–56.
2. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002;346(8):557–63.
3. Nunnally ME, Jaeschke R, Bellingan GJ, Lacroix J, Mourvillier B, Rodriguez-Vega GM, et al. Targeted temperature management in critical care: a report and recommendations from five professional societies. *Crit Care Med.* 2011;39(5):1113–25.
4. Mayer SA, Sessler DI, editors. *Therapeutic hypothermia.* New York: Marcel Dekker; 2005.
5. Polderman KH. Application of therapeutic hypothermia in the ICU: opportunities and pitfalls of a promising treatment modality. Part 1: Indications and evidence. *Intensive Care Med.* 2004;30(4):556–75.
6. Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, Hickey RW, Kloeck WG, Billi J, et al. 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(1):118–21.
7. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, Geocadin RG, Zimmerman JL, Donnino M, et al. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2010;122(18 Suppl 3):S768–86.
8. Callaway CW, Donnino MW, Fink EL, Geocadin RG, Golan E, Kern KB, et al. Part 8: Post-Cardiac Arrest Care: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2015;132(18 Suppl 2):S465–82.
9. Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moulart VR, Deakin CD, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine 2015 guidelines for post-resuscitation care. *Intensive Care Med.* 2015.
10. Hazinski MF, Nolan JP, Aickin R, Bhanji F, Billi JE, Callaway CW, et al. Part 1: Executive Summary: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation.* 2015;132(16 Suppl 1):S2–39.
11. Kurtz P, Fitts V, Sumer Z, Jalon H, Cooke J, Kvetan V, et al. How does care differ for neurological patients admitted to a neurocritical care unit versus a general ICU? *Neurocrit Care.* 2011;15(3):477–80.
12. Sadaka F, Veremakis C. Therapeutic hypothermia for the management of intracranial hypertension in severe traumatic brain injury: a systematic review. *Brain Inj.* 2012;26(7–8):899–908.
13. Corry JJ. The use of targeted temperature management for elevated intracranial pressure. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14(6):453.
14. Muengtawepong S. Methods and clinical applications of targeted temperature management. *Neurology Asia.* 2015;20(4):325–33.
15. Gusev EISVI. *Brain ischemia.* New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2003.

16. Zhao H, Kilgas S, Alam A, Eguchi S, Ma D. The Role of Extracellular Adenosine Triphosphate in Ischemic Organ Injury. *Crit Care Med.* 2016;44(5):1000–12.
17. Xing C, Arai K, Lo EH, Hommel M. Pathophysiologic cascades in ischemic stroke. *Int J Stroke.* 2012;7(5):378–85.
18. Stead SM, Daube JR. Basics of Neurophysiology. *Clinical Neurophysiology.* 2016:3–29.
19. Hinkle JL, Bowman L. Neuroprotection for ischemic stroke. *The Journal of neuroscience nursing : journal of the American Association of Neuroscience Nurses.* 2003;35(2):114–8.
20. Bennett MV, Pellegrini-Giampietro D, Gorter J, Aronica E, Connor J, Zukin RS, editors. *The GluR2 hypothesis: Ca⁺⁺-permeable AMPA receptors in delayed neurodegeneration.* Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology; 1996: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
21. Labiche LA, Grotta JC. Clinical trials for cytoprotection in stroke. *NeuroRx : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics.* 2004;1(1):46–70.
22. Hazell AS. Excitotoxic mechanisms in stroke: an update of concepts and treatment strategies. *Neurochemistry international.* 2007;50(7–8):941–53.
23. Aronowski J, Strong R, Grotta JC. Reperfusion injury: demonstration of brain damage produced by reperfusion after transient focal ischemia in rats. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* 1997;17(10):1048–56.
24. Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nature medicine.* 2011;17(7):796–808.
25. Xi G, Keep RF, Hoff JT. Pathophysiology of brain edema formation. *Neurosurgery Clinics of North America.* 2002;13(3):371–83.
26. Strbian D, Durukan A, Pitkonen M, Marinkovic I, Tatlisumak E, Pedrono E, et al. The blood–brain barrier is continuously open for several weeks following transient focal cerebral ischemia. *Neuroscience.* 2008;153(1):175–81.
27. Muengtaweepongsa S, Srivilaithon W. Targeted temperature management in neurological intensive care unit. *World journal of methodology.* 2017;7(2):55–67.
28. Monro A, editor. *Observations on the structure and function of the nervous system.* . Edinburgh: Creech & Johnson; 1783.
29. Kelly G, editor. “Appearances observed in the dissection of two individuals; death from cold and congestion of the brain”: *Trans Med Chir Sci Edinb;* 1824.
30. Neff S, Subramaniam RP. Monro–Kellie doctrine. *J Neurosurg.* 1996;85(6):1195.
31. Mokri B. The Monro–Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology.* 2001;56(12):1746–8.
32. Kincaid MS, Lam AM. MONITORING AND MANAGING INTRACRANIAL PRESSURE. *Continuum.* 2006;12(1):16.
33. Sheth K, McCullough M, Kazmi S, Lazaridis C, O’Phelan K, Shepherd SA, et al. *Cerebral Herniation Syndromes and Intracranial Hypertension:* Rutgers University Press; 2016.
34. Villa F, Citerio G. Intracranial pressure monitoring. *Oxford Textbook of Neurocritical Care.* 2016:107.
35. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Critical Care Medicine.* 2009;37(Supplement):S186–S202.

36. Talma N, Kok WF, de Veij Mestdagh CF, Shanbhag NC, Bouma HR, Henning RH. Neuroprotective hypothermia – Why keep your head cool during ischemia and reperfusion. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects*. 2016;1860(11, Part A):2521–8.
37. Madathil RJ, Hira RS, Stoeckl M, Sterz F, Elrod JB, Nichol G. Ischemia reperfusion injury as a modifiable therapeutic target for cardioprotection or neuroprotection in patients undergoing cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2016;105:85–91.
38. Erecinska M, Thoresen M, Silver IA. Effects of hypothermia on energy metabolism in mammalian central nervous system. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2003;23(5):513–30.
39. Gonzalez-Ibarra FP, Varon J, Lopez-Meza EG. Therapeutic Hypothermia: Critical review of the molecular mechanisms of action. *Frontiers in Neurology*. 2011;2.
40. Chi OZ, Liu X, Weiss HR. Effects of mild hypothermia on blood–brain barrier disruption during isoflurane or pentobarbital anesthesia. *Anesthesiology*. 2001;95(4):933–8.
41. Schwab S, Georgiadis D, Berrouschot J, Schellinger PD, Graffagnino C, Mayer SA. Feasibility and safety of moderate hypothermia after massive hemispheric infarction. *Stroke*. 2001;32(9):2033–5.
42. Seule MA, Muroi C, Mink S, Yonekawa Y, Keller E. Therapeutic hypothermia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage, refractory intracranial hypertension, or cerebral vasospasm. *Neurosurgery*. 2009;64(1):86–93.
43. Park CK, Jun SS, Kim MC, Kang JK. Effects of systemic hypothermia and selective brain cooling on ischemic brain damage and swelling. *Acta Neurochir Suppl*. 1998;71:225–8.
44. Kawai N, Nakamura T, Okauchi M, Nagao S. Effects of hypothermia on intracranial pressure and brain edema formation: studies in a rat acute subdural hematoma model. *J Neurotrauma*. 2000;17(3):193–202.
45. Suwannakin A, Muengtaweepongsa S. Initial experience of therapeutic hypothermia after cardiac arrest with surface cooling method in Thammasat Chalerm Prakiat Hospital: Two cases report. *J Med Assoc Thai* 2011;94(Suppl. 7):S190–2.
46. Pinichjindasup A, Homvises B, Muengtaweepongsa S. Therapeutic Hypothermia with Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) and Surface Cooling in Post-Cardiac Arrest Patients: 4 Case Reports. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2014;97(8):223.
47. Polderman K. 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 – 69.
48. Polderman KH, Rijnsburger ER, Peerdeman SM, Girbes ARJ. Induction of hypothermia in patients with various types of neurologic injury with use of large volumes of ice-cold intravenous fluid*. *Critical Care Medicine*. 2005;33(12):2744–51 10.1097/01.CCM.0000190427.88735.19.
49. Bernard S, Buist M, Monteiro O, Smith K. Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest:

- a preliminary report. *Resuscitation*. 2003;56(1):9-13.
50. Wang H, Olivero W, Lanzino G, Elkins W, Rose J, Honings D, et al. Rapid and selective cerebral hypothermia achieved using a cooling helmet. *Journal of neurosurgery*. 2004;100(2):272-7.
 51. 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.
 52. Al-Senani FM, Graffagnino C, Grotta JC, Saiki R, Wood D, Chung W, et al. A prospective, multicenter pilot study to evaluate the feasibility and safety of using the CoolGard (TM) System and Icy (TM) catheter following cardiac arrest. *Resuscitation*. 2004;62(2):143-50.
 53. Lyden PD, Allgren RL, Ng K, Akins P, Meyer B, Al-Sanani F, et al. Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke (ICTuS): Early Clinical Experience. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2005;14(3):107-14.
 54. Choi HA, Ko S-B, Presciutti M, Fernandez L, Carpenter AM, Lesch C, et al. Prevention of shivering during therapeutic temperature modulation: the Columbia anti-shivering protocol. *Neurocritical care*. 2011;14(3):389-94.
 55. De Georgia MA, Krieger DW, Abou-Chebl A, Devlin TG, Jauss M, Davis SM, et al. Cooling for Acute Ischemic Brain Damage (COOL AID): a feasibility trial of endovascular cooling. *Neurology*. 2004;63(2):312-7.
 56. Lyden PD, Hemmen TM, Grotta J, Rapp K, Raman R. Endovascular therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: ICTuS 2/3 protocol. *International Journal of Stroke*. 2014;9(1):117-25.
 57. Worp HB, Macleod MR, Bath PM, Demotes J, Durand-Zaleski I, Gebhardt B, et al. EuroHYP-1: European multicenter, randomized, phase III clinical trial of therapeutic hypothermia plus best medical treatment vs. best medical treatment alone for acute ischemic stroke. *International Journal of Stroke*. 2014.
 58. Krieger DW, De Georgia MA, Abou-Chebl A, Andrefsky JC, Sila CA, Katzan IL, et al. Cooling for acute ischemic brain damage (cool aid): an open pilot study of induced hypothermia in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2001;32(8):1847-54.
 59. Fischer M, Lackner P, Beer R, Helbok R, Pfausler B, Schneider D, et al. Cooling Activity is Associated with Neurological Outcome in Patients with Severe Cerebrovascular Disease Undergoing Endovascular Temperature Control. *Neurocritical care*. 2015;23(2):1-5.
 60. Oh SH, Oh JS, Kim YM, Park KN, Choi SP, Kim GW, et al. An observational study of surface versus endovascular cooling techniques in cardiac arrest patients: a propensity-matched analysis. *Crit Care*. 2015;19:85.
 61. Seder DB, Van der Kloot TE. Methods of cooling: practical aspects of therapeutic temperature management. *Crit Care Med*. 2009;37(7 Suppl):S211-22.
 62. Glover GW, Thomas RM, Vamvakas G, Al-Subaie N, Cranshaw J, Walden A, et al. Intravascular versus surface cooling for targeted temperature management after out-of-hospital cardiac arrest - an analysis

- of the TTM trial data. *Crit Care*. 2016;20(1):381.
63. Uray T, Sterz F, Janata A, Wandaller C, Holzer M, Laggner AN, et al. Surface cooling with a new cooling-blanket for rapid induction of mild hypothermia in humans after cardiac arrest: A feasibility trial. *Circulation*. 2006;114(18):1190-.
 64. Dhaese HL, Martens PR, Muller NH, Casier IM, Mulier JP, Heytens L. The use of emergency medical cooling system pads in the treatment of malignant hyperthermia. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27(1):83-5.
 65. CritiCool Specification M, (Rehovot, Israel). 510K for CritiCool system <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/denovo.cfm?ID=DEN140018> [updated 01/23/2017. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/denovo.cfm?ID=DEN140018>.
 66. Hegazy A, Lapierre D, Althenayan E. Targeted temperature management after cardiac arrest and fever control with an esophageal cooling device. *Critical Care*. 2015;19(Suppl 1):P424.
 67. Polderman KH. Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit. Opportunities and pitfalls of a promising treatment modality--Part 2: Practical aspects and side effects. *Intensive Care Med*. 2004;30(5):757-69.
 68. Nair SU, Lundbye JB. The occurrence of shivering in cardiac arrest survivors undergoing therapeutic hypothermia is associated with a good neurologic outcome. *Resuscitation*. 2013;84(5):626-9.
 69. Presciutti M, Bader MK, Hepburn M. Shivering management during therapeutic temperature modulation: nurses' perspective. *Critical Care Nurse*. 2012;32(1):33-42.
 70. Logan A, Sangkachand P, Funk M. Optimal management of shivering during therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care Nurse*. 2011;31(6):e18-30.
 71. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levin HS, McCauley S, Smith KR, Jr., et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med*. 2001;344(8):556-63.
 72. Thomsen JH, Hassager C, Bro-Jeppesen J, Soholm H, Nielsen N, Wanscher M, et al. Sinus bradycardia during hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest - a new early marker of favorable outcome? *Resuscitation*. 2015;89:36-42.
 73. Muengtawepongsa S, Jantanukul A, Suwanprasert K. Should the heart rate including the heart rate variability be important prognosticators in cardiac arrest? *Resuscitation*. 2016;98:E15-E.
 74. Srivilaithon W, Muengtawepongsa S. The Outcomes of Targeted Temperature Management After Cardiac Arrest at Emergency Department: A Real-World Experience in a Developing Country. *Therapeutic hypothermia and temperature management*. 2016.
 75. Varon J, Acosta P. Therapeutic hypothermia: past, present, and future. *Chest*. 2008;133(5):1267-74.
 76. Soeholm H, Kirkegaard H. Serum Potassium Changes During Therapeutic Hypothermia After Out-of-Hospital Cardiac Arrest--Should It Be Treated? *Therapeutic hypothermia and temperature management*. 2012;2(1):30-6.
 77. Bernard SA, Buist M. Induced hypothermia in critical care medicine: a review. *Crit Care Med*. 2003;31(7):2041-51.

78. Lehot JJ, Piriz H, Villard J, Cohen R, Guidollet J. Glucose homeostasis. Comparison between hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass. *Chest*. 1992;102(1):106–11.
79. Gagnon DJ, Nielsen N, Fraser GL, Riker RR, Dziudzio J, Sunde K, et al. Prophylactic antibiotics are associated with a lower incidence of pneumonia in cardiac arrest survivors treated with targeted temperature management. *Resuscitation*. 2015;92:154–9.
80. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Bottiger BW, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; 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; the Council on Stroke. *Resuscitation*. 2008;79(3):350–79.
81. Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Støttrup P, Wise MP, Hovdenes J, Aneman A, et al. Predictive value of interleukin-6 in post-cardiac arrest patients treated with targeted temperature management at 33 degrees C or 36 degrees C. *Resuscitation*. 2016;98:1–8.
82. Adrie C, Laurent I, Monchi M, Cariou A, Dhainaou JF, Spaulding C. Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? *Current opinion in critical care*. 2004;10(3):208–12.
83. Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, Monchi M, Vinsonneau C, Fitting C, et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a “sepsis-like” syndrome. *Circulation*. 2002;106(5):562–8.
84. Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med*. 2004;30(11):2126–8.
85. Gunn AJ, Thoresen M. Hypothermic neuroprotection. *NeuroRx : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2006;3(2):154–69.
86. Holzer M, Bernard SA, Hachimi-Idrissi S, Roine RO, Sterz F, Mullner M. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care Med*. 2005;33(2):414–8.
87. Froehler MT, Geocadin RG. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: mechanisms, clinical trials and patient care. *J Neurol Sci*. 2007;261(1–2):118–26.
88. Arrich J, Holzer M, Herkner H, Mullner M. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(4):CD004128.
89. Nielsen N, Wetterslev J, al-Subaie N, Andersson B, Bro-Jeppesen J, Bishop G, et al. Target Temperature Management after out-of-hospital cardiac arrest—a randomized, parallel-group, assessor-blinded clinical trial—rationale and design. *American heart journal*. 2012;163(4):541–8.
90. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al. Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2013;369(23):2197–206.
91. Cronberg T, Lilja G, Horn J, Kjaergaard J, Wise MP, Pellis T, et al. Neurologic

- Function and Health-Related Quality of Life in Patients Following Targeted Temperature Management at 33 degrees C vs 36 degrees C After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. *JAMA neurology*. 2015;72(6):634-41.
92. Targeted Temperature Management after Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(14):1356-61.
 93. Rittenberger JC, Callaway CW. Temperature Management and Modern Post-Cardiac Arrest Care. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(23):2262-3.
 94. Dumas F, Grimaldi D, Zuber B, Fichet J, Charpentier J, Pène F, et al. Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients? Insights from a large registry. *Circulation*. 2011;123(8):877-86.
 95. Chan PS, Berg RA, Tang Y, Curtis LH, Spertus JA. Association Between Therapeutic Hypothermia and Survival After In-Hospital Cardiac Arrest. *Jama*. 2016;316(13):1375-82.
 96. Arrich J, Holzer M, Havel C, Mullner M, Herkner H. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD004128.
 97. Moler FW, Silverstein FS, Meert KL, Clark AE, Holubkov R, Browning B, et al. Rationale, timeline, study design, and protocol overview of the therapeutic hypothermia after pediatric cardiac arrest trials. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(7):e304-15.
 98. Moler FW, Silverstein FS, Holubkov R, Slomine BS, Christensen JR, Nadkarni VM, et al. Therapeutic Hypothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Children. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(20):1898-908.
 99. Moler FW, Silverstein FS, Holubkov R, Slomine BS, Christensen JR, Nadkarni VM, et al. Therapeutic Hypothermia after In-Hospital Cardiac Arrest in Children. *N Engl J Med*. 2017;376(4):318-29.
 100. van der Worp HB, Sena ES, Donnan GA, Howells DW, Macleod MR. Hypothermia in animal models of acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Brain*. 2007;130(12):3063-74.
 101. van der Worp HB, Macleod MR, Kollmar R. Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: ready to start large randomized trials? *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2010;30(6):1079-93.
 102. Hemmen TM, Raman R, Guluma KZ, Meyer BC, Gomes JA, Cruz-Flores S, et al. Intravenous Thrombolysis Plus Hypothermia for Acute Treatment of Ischemic Stroke (ICTuS-L): Final Results. *Stroke*. 2010;41(10):2265-70.
 103. Lyden P, Hemmen T, Grotta J, Rapp K, Ernstrom K, Rzesiewicz T, et al. Results of the ICTuS 2 Trial (Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke 2). *Stroke*. 2016;47(12):2888-95.
 104. Tang XN, Liu L, Koike MA, Yenari MA. Mild hypothermia reduces tissue plasminogen activator-related hemorrhage and blood brain barrier disruption after experimental stroke. *Therapeutic hypothermia and temperature management*. 2013;3(2):74-83.
 105. Hong JM, Lee JS, Song HJ, Jeong HS, Choi HA, Lee K. Therapeutic hypothermia after recanalization in patients with acute ischemic

- stroke. *Stroke*. 2014;45(1):134–40.
106. van der Worp HB, Macleod MR, Bath PM, Demotes J, Durand-Zaleski I, Gebhardt B, et al. EuroHYP-1: European multicenter, randomized, phase III clinical trial of therapeutic hypothermia plus best medical treatment vs. best medical treatment alone for acute ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2014;9(5):642–5.
 107. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013.
 108. Wijdicks EFM, Sheth KN, Carter BS, Greer DM, Kasner SE, Kimberly WT, et al. Recommendations for the Management of Cerebral and Cerebellar Infarction With Swelling: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014.
 109. Murtha LA, McLeod DD, Pepperall D, McCann SK, Beard DJ, Tomkins AJ, et al. Intracranial pressure elevation after ischemic stroke in rats: cerebral edema is not the only cause, and short-duration mild hypothermia is a highly effective preventive therapy. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(4):592–600.
 110. Dietrich WD, Alonso O, Busto R, Globus MY-T, Ginsberg MD. Post-traumatic brain hypothermia reduces histopathological damage following concussive brain injury in the rat. *Acta neuropathologica*. 1994;87(3):250–8.
 111. Jiang JY, Lyeth BG, Kapasi M, Jenkins L, Povlishock J. Moderate hypothermia reduces blood–brain barrier disruption following traumatic brain injury in the rat. *Acta neuropathologica*. 1992;84(5):495–500.
 112. Gu X, Wei ZZ, Espinera A, Lee JH, Ji X, Wei L, et al. Pharmacologically induced hypothermia attenuates traumatic brain injury in neonatal rats. *Experimental Neurology*. 2015;267(0):135–42.
 113. Zhi D, Zhang S, Lin X. Study on therapeutic mechanism and clinical effect of mild hypothermia in patients with severe head injury. *Surg Neurol*. 2003;59(5):381–5.
 114. Jiang J, Yu M, Zhu C. Effect of long-term mild hypothermia therapy in patients with severe traumatic brain injury: 1 year follow up review of 87 cases. *J Neurosurg*. 2000;93:546 – 9.
 115. Henderson W, Dhingra V, Chittock D, Fenwick J, Ronco J. Hypothermia in the management of traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2003;29:1637 – 44.
 116. Peterson K, Carson S, Cairney N. Hypothermia treatment for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *J Neurotrauma*. 2008;25:62 – 71.
 117. McIntyre L, Fergusson D, Hebert P, Moher D, Hutchison J. Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults: a systematic review. *JAMA*. 2003;289:2992 – 9.
 118. Hutchison JS, Ward RE, Lacroix J, Hebert PC, Barnes MA, Bohn DJ, et al. Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children. *N Engl J Med*. 2008;358(23):2447–56.
 119. Clifton GL, Valadka A, Zygun D, Coffey CS, Drever P, Fourwinds S, et al. Very

- early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II): a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2011;10(2):131-9.
120. Ghajar J. Traumatic brain injury. *Lancet*. 2000;356(9233):923-9.
121. Ducrocq S, Meyer P, Orliaguet G, Blanot S, Laurent-Vannier A, Renier D, et al. Epidemiology and early predictive factors of mortality and outcome in children with traumatic severe brain injury: experience of a French pediatric trauma center. *Pediatr Crit Care Med*. 2006;7:461 - 7.
122. Wijayatilake DS, Shepherd SJ, Sherren PB. Updates in the management of intracranial pressure in traumatic brain injury. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2012;25(5):540-7.
123. Sinclair HL, Andrews P. Bench-to-bedside review: Hypothermia in traumatic brain injury. *Critical Care*. 2010;14(1):204.
124. Lei J, Gao G, Mao Q, Feng J, Wang L, You W, et al. Rationale, methodology, and implementation of a nationwide multicenter randomized controlled trial of long-term mild hypothermia for severe traumatic brain injury (the LTH-1 trial). *Contemporary clinical trials*. 2015;40:9-14.
125. Andrews PJ, Sinclair HL, Rodriguez A, Harris BA, Battison CG, Rhodes JK, et al. Hypothermia for Intracranial Hypertension after Traumatic Brain Injury. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2403-12.
126. Ahmad FU, Starke RM, Komotar RJ, Connolly ES. A Randomized Clinical Trial of Hypothermia as a Preferred Second-Line Treatment for Elevated Intracranial Pressure After Traumatic Brain Injury. *Neurosurgery*. 2016;78(2):N10-1.
127. Zhu Y, Yin H, Zhang R, Ye X, Wei J. Therapeutic hypothermia versus normothermia in adult patients with traumatic brain injury: a meta-analysis. *SpringerPlus*. 2016;5(1):801.
128. Yokobori S, Yokota H. Targeted temperature management in traumatic brain injury. *Journal of Intensive Care*. 2016;4(1):28.
129. Rehman T, deBoisblanc BP. Persistent fever in the icu. *CHEST Journal*. 2014;145(1):158-65.
130. Diringner MN, Reaven NL, Funk SE, Uman GC. Elevated body temperature independently contributes to increased length of stay in neurologic intensive care unit patients*. *Critical Care Medicine*. 2004;32(7):1489-95.
131. Olsen TS, Weber UJ, Kammersgaard LP. Therapeutic hypothermia for acute stroke. *Lancet Neurol*. 2003;2(7):410-6.
132. Niven DJ, Laupland KB. Pyrexia: aetiology in the ICU. *Critical Care*. 2016;20(1):247.
133. Diringner MN, Group ftNCFRT. Treatment of fever in the neurologic intensive care unit with a catheter-based heat exchange system. *Critical Care Medicine*. 2004;32(2):559-64.
134. Mayer SA, Kowalski RG, Presciutti M, Ostapkovich ND, McGann E, Fitzsimmons B-F, et al. Clinical trial of a novel surface cooling system for fever control in neurocritical care patients*. *Critical care medicine*. 2004;32(12):2508-15.
135. Schortgen F, Clabault K, Katsahian S, Devaquet J, Mercat A, Deye N, et al. Fever control using external cooling in septic shock: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(10):1088-95.
136. Zhang Z. Antipyretic therapy in critically ill patients with established sepsis: a trial sequential analysis. *PLoS One*. 2015;10(2):

- e0117279.
137. Zhang Z, Chen L, Ni H. Antipyretic therapy in critically ill patients with sepsis: an interaction with body temperature. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121919.
138. Bigelow WG, Callaghan JC, Hopps JA. General hypothermia for experimental intracardiac surgery; the use of electrophrenic respirations, an artificial pacemaker for cardiac standstill, and radio-frequency rewarming in general hypothermia. *Transactions of the Meeting of the American Surgical Association American Surgical Association Meeting*. 1950;68:211-9.
139. Bigelow WC. Methods for inducing hypothermia and rewarming. *Ann N Y Acad Sci*. 1959;80:522-32.
140. Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, Torner JC. Mild Intraoperative Hypothermia during Surgery for Intracranial Aneurysm. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(2):135-45.
141. MacLellan CL, Girgis J, Colbourne F. Delayed onset of prolonged hypothermia improves outcome after intracerebral hemorrhage in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004;24(4):432-40.
142. Rincon F, Friedman DP, Bell R, Mayer SA, Bray PF. Targeted temperature management after intracerebral hemorrhage (TTM-ICH): methodology of a prospective randomized clinical trial. *Int J Stroke*. 2014;9(5):646-51.
143. Hansebout RR, Hansebout CR. Local cooling for traumatic spinal cord injury: outcomes in 20 patients and review of the literature: Clinical article. *Journal of Neurosurgery: Spine*. 2014;20(5):550-61.
144. Neuberger J. Management of the Patient with Fulminant Hepatic Failure Awaiting Liver Transplantation. *Liver Transplantation: John Wiley & Sons, Ltd*; 2013. p. 93-100.
145. Niemann CU, Feiner J, Swain S, Bunting S, Friedman M, Crutchfield M, et al. Therapeutic Hypothermia in Deceased Organ Donors and Kidney-Graft Function. *N Engl J Med*. 2015;373(5):405-14.

บทคัดย่อ

จุดมุ่งหมายสำคัญของการรักษาด้วย “การจัดการอุณหภูมิเป้าหมาย” (Targeted Temperature Management, TTM) คือ เพื่อช่วยกอบกู้หรือบรรเทาไม่ให้น้ำเยื่อได้รับบาดเจ็บจากการขาดเลือดไปเลี้ยง และ เพื่อควบคุมความดันในกะโหลกศีรษะ TTM ได้รับการยอมรับให้เป็นการรักษาเพื่อช่วยกอบกู้หรือบรรเทาไม่ให้น้ำเยื่อสมองได้รับบาดเจ็บจากการขาดเลือดไปเลี้ยงที่ได้ประสิทธิผลสูงจากการที่มีกลไกในการออกฤทธิ์หลายตำแหน่ง และมีประสิทธิภาพสูงในการลดความดันในกะโหลกศีรษะ ซึ่งภัยอันตรายจากภาวะสมองขาดเลือดหรือออกซิเจน และภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูง เป็นภาวะที่พบบ่อยในผู้ป่วยวิกฤติทางสมอง วิธีการรักษาด้วย TTM ที่ใช้บ่อยและเป็นที่ยอมรับ ได้แก่ วิธีการแบบ surface และ endovascular ขั้นตอนในการรักษาด้วย TTM ประกอบด้วย 3 ขั้นตอนหลัก คือ induction, sustainment และ rewarming อาการหนาวสั่นเป็นปฏิกิริยาตอบสนองทางสรีรวิทยาที่พบบ่อยระหว่างการรักษาด้วย TTM ผลลัพธ์ของการรักษาด้วย TTM ได้รับการยืนยันจากการศึกษาทางคลินิกแบบ randomized control ในผู้ป่วยหลังภาวะหัวใจหยุดเต้น (post-cardiac arrest syndrome, PCAS) ถึงแม้จะได้ผลลัพธ์ที่ดีในสัตว์ทดลอง แต่การรักษาด้วย TTM ในกรณีอื่นๆ เช่น ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (Ischemic stroke) หรือ ในผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บของสมอง (traumatic brain injury) รวมถึงกรณีอื่นๆของผู้ป่วยวิกฤติทางสมอง ยังต้องการข้อมูลทางคลินิกเพื่อการประยุกต์ใช้ที่เหมาะสมต่อไป