

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**



**Vliv terapeutické mírné hypotermie na vybrané patofyziologické
a klinické děje po náhlé zástavě oběhu**

Roman Škulec

Autoreferát dizertační práce

Doktorský studijní program Chirurgie

Hradec Králové

2014

Dizertační práce byla vypracována v rámci *kombinovaného* studia doktorského studijního programu Chirurgie na Lékařské fakultě UK v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Roman Škulec, Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Univerzita Karlova v Praze, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, 50005 Hradec Králové a Zdravotnická záchranná služba Středočeského kraje, Prof. Veselého 461, Beroun 26601

Školitel: MUDr. Pavel Dostál, Ph.D., Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Univerzita Karlova v Praze, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, 50005 Hradec Králové

Oponenti:

Tato práce vznikla za podpory grantu

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

.....
Jméno, příjmení, tituly
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací
v doktorském studijním programu Chirurgie

Obsah

| | |
|---|----|
| 2. Souhrn | 4 |
| 3. Summary | 5 |
| 4. Úvod do problematiky | 6 |
| 5. Cíle dizertační práce | 7 |
| 6. Klinická a experimentální studie | 8 |
| 6.1. Klinická studie PRE-COOL | 8 |
| 6.1.1. Materiál a metodika | 8 |
| 6.1.2. Výsledky | 9 |
| 6.2. Experimentální technická studie PRE-COOL 3 | 10 |
| 6.2.1. Metodika | 10 |
| 6.2.1. Výsledky | 10 |
| 6.3. Experimentální studie PRE-COOL 4 | 11 |
| 6.3.1. Metodika | 11 |
| 6.3.2. Výsledky experimentální studie PRE-COOL 4 | 12 |
| 7. Diskuze | 12 |
| 7.1. Klinický přínos přednemocniční terapeutické hypotermie v podmínkách ČR | 12 |
| 7.2. Optimalizace ochlazování pomocí metody RIVAK | 13 |
| 8. Závěry | 16 |
| 9. Použitá literatura | 17 |
| 10. Přehled publikační činnosti autora | 20 |
| 10.1. Monografie a kapitoly v monografiích | 20 |
| 10.2. Původní články | 20 |
| 10.3. Statě ve zbornících | 23 |
| 10.4. Přehledové články | 24 |
| 10.5. Přednášky na odborných setkáních, které přednesl autor DP | 26 |

2. Souhrn

Úvod: Indukce terapeutické hypotermie na tělesnou teplotu 32 – 34 °C v trvání 12 – 24 hod. u pacientů úspěšně resuscitovaných pro mimonemocniční náhlou zástavu oběhu (OHCA) má příznivý vliv na neurologickou prognózu. Obecně je považováno za vhodné zahájit ochlazování co nejrychleji po návratu spontánní cirkulace. Z tohoto hlediska se jeví jako nejúčelnější zahájit ochlazování již v přednemocniční fázi ošetření.

Cíle: Realizovali jsme tři studie abychom zhodnotili klinický přínos přednemocniční terapeutické hypotermie v podmínkách České republiky a zároveň optimalizovali ochlazovací postup. Zvolená ochlazovací metoda byla rychlá nitrožilní aplikace 4 °C chladného krystaloidního roztoku.

Materiál a metodika: V multicentrické prospektivní klinické studii PRE-COOL (Pre-Hospital Cooling in Cardiac Arrest Patients) jsme u 40 konsekutivních nemocných úspěšně resuscitovaných pro OHCA aplikovali během přednemocničního ošetření rychlou infuzi chladného fyziologického roztoku v doporučené dávce 15 – 20 ml/kg. Výsledky jsme porovnali s historickou kontrolou 40 úspěšně resuscitovaných pacientů bez ochlazovacích pokusů v terénu. V experimentální technické studii PRE-COOL 3 jsme „ex vivo“ testovali termostabilitu dvanácti různých aplikačních režimů chladného fyziologického roztoku v simulovaných přednemocničních podmínkách abychom identifikovali nejvhodnější režim, který je nejméně zatížen spontánním ohřátím media během aplikace. V randomizované experimentální studii PRE-COOL 4 jsme na prasečím modelu srdeční zástavy s úspěšnou resuscitací porovnali ochlazovací účinnost 1 °C chladného fyziologického roztoku v dávce 45 ml/kg a koloidního roztoku o stejné dávce a teploty.

Výsledky: V klinické studii PRE-COOL vedlo rychlé nitrožilní podání 12,6 ± 6,4 ml/kg fyziologického roztoku o teplotě 4 °C k přednemocničnímu poklesu tělesné teploty o 1,4 ± 0,8 °C (z 36,2 ± 1,5 na 34,7 ± 1,4°C, p<0,001). Procedura byla bezpečná a kombinace přednemocničního a nemocničního ochlazování byla nezávislým pozitivním prediktorem příznivého neurologického výsledku při propuštění z nemocnice (OR 4,1, CI95 % 1,1-18,2, p=0,046). V PRE-COOL 3 se podařilo identifikovat, že nejvhodnější je podávat fyziologický roztok o teplotě 4 °C v baleních o objemu 500 nebo 1000 ml rychlostí ≥4000 ml/hod. a aplikaci infuze je optimální ukončit v okamžiku podání 80 % iniciálního objemu infuze. Studie PRE-COOL 4 přinesla zjištění, že fyziologický roztok je účinnější medium pro nitrožilní ochlazování než koloidní roztok.

Závěry: Výsledky studie PRE-COOL ukázaly, že přednemocniční terapeutická hypotermie u pacientů úspěšně resuscitovaných pro OHCA navozená rychlou nitrožilní aplikací chladného fyziologického roztoku v dávce 10 – 20 ml/kg je v podmínkách České republiky proveditelná a bezpečná metoda, která ve spojení s nemocniční terapeutickou hypotermií může zlepšit prognózu nemocných. Výsledky všech uvedených studií vedly k optimalizaci ochlazovacího protokolu.

3. Summary

Introduction: Induction of therapeutic hypothermia to target body temperature of 32 – 34 °C for 12 – 24 hours may reduce post-cardiac arrest brain injury in patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest (OHCA). It has been recommended that the target therapeutic temperature should be reached as soon as possible. Thus, prehospital initiation of cooling appears to be a method of choice.

Aim of the study: We performed three studies to assess a feasibility and clinical effectiveness of prehospital therapeutic hypothermia in the setting of emergency medical service in the Czech republic and to optimize cooling procedure. The selected cooling method was rapid intravenous administration of 4 °C cold normal saline.

Materials and methods: Forty consecutive cardiac arrest patients were treated by prehospital administration of 4°C cold normal saline with the target dose of 15 – 20 ml/kg in a prospective multicenter study PRE-COOL (Pre-Hospital Cooling in Cardiac Arrest Patients). The results were compared with 40 retrospective control group patients who did not undergo any cooling attempt in the field. Twelve different application regimens of cold normal saline were investigated for infusion temperature changes during administration in a PRE-COOL 3 experimental „ex vivo“ study to find the regimen burdened with the least spontaneous rewarming. In an experimental randomised PRE-COOL 4 study we investigated the cooling effect of cold normal saline compared to colloid solution in a porcine model of cardiac arrest with subsequent successful cardiopulmonary resuscitation.

Results: In the PRE-COOL study, administration of $12,6 \pm 6,4$ ml/kg of 4 °C cold normal saline was followed by a prehospital decrease of body temperature of $1,4 \pm 0,8^{\circ}\text{C}$ (from $36,2 \pm 1,5$ to $34,7 \pm 1,4$ °C, $p < 0,001$). The procedure was safe and the coupling of pre-hospital cooling with subsequent in-hospital therapeutic hypothermia predicted a favorable neurological outcome at hospital discharge (OR 4.1, CI95% 1.1-18.2, $p = 0.046$). In the PRE-COOL 3 study, the use of 500 or 1000 ml bags of 4 °C cold normal saline applied at an infusion rate of ≥ 4000 ml/hour and termination of the infusion when 80% of the infusion volume has been administered was regarded as optimal. The PRE-COOL 4 experimental study revealed that intravenous infusion of cold normal saline resulted in more intense cooling than colloid infusion.

Conclusions: Prehospital induction of TH by the rapid intravenous administration of cold normal saline in the dose of 10 – 20 ml/kg in successfully resuscitated OHCA patients has been shown to be feasible and safe method. When coupled with in-hospital continuation of cooling, it can potentially improve the prognosis of patients. The results of all studies contributed to optimisation of this cooling method.

4. Úvod do problematiky

Mimonemocniční náhlá zástava oběhu je v Evropě vedoucí příčina smrti. Z registrů vyplývá, že roční incidence OHCA, u které zasahuje zdravotnická záchranná služba je 38 případů/100000 obyvatel [1]. Přežívání se liší v různých regionech a průměrně dosahuje 10 %. Návrat spontánní cirkulace po úspěšné neodkladné resuscitaci je následován rozvojem syndromu po srdeční zástavě. Pro tento syndrom je typická myokardiální dysfunkce po srdeční zástavě, systémová ischemicko-reperfuční reakce, perzistující základní onemocnění a zejména rozvoj posthypoxické encefalopatie [2]. Ta je hlavní příčinou smrti v poresuscitačním období a také klíčovým faktorem ovlivňujícím dlouhodobou kvalitu života [3]. Jediným známým postupem, který zvyšuje šanci na příznivý neurologický výsledek a pravděpodobně snižuje celkovou mortalitu nemocných po OHCA je navození terapeutické hypotermie (TH) co nejdříve po návratu spontánní cirkulace. Jedná se o robustní nesespecifickou intervenci, která simultánně ovlivňuje prakticky všechny procesy ischemicko-reperfučního poškození, redukuje intracerebrální metabolickou aktivitu o 7 % na každý 1 °C poklesu teploty mozku a redukuje celotělovou energetickou potřebu organismu [4]. Přestože myšlenka neuroprotektce po srdeční zástavě snížením tělesné teploty (TT) není nová, implementaci této metody do klinické praxe umožnily dvě randomizované multicentrické klinické studie publikované v New England Journal of Medicine v roce 2002. Do klinické studie The European Hypothermia After Cardiac Arrest [5] bylo zařazeno 275 nemocných úspěšně resuscitovaných pro OHCA s defibrilovatelným iniciálním rytmem. Pacienti byli randomizováni ke konvenční léčbě bez ochlazování nebo k indukci TH o teplotě 32 – 34 °C v trvání 24 hodin. Kromě příznivého neuroprotektivního efektu v podobě signifikantně nižšího rizika závažné posthypoxické encefalopatie byla ve skupině s TH pozorovaná po 6 měsících nižší mortalita než ve skupině s konvenční léčbou (41 vs. 55 %, $p < 0,05$; RR 0,74, CI 95 % 0,58 – 0,95, $p < 0,05$). Do Australské studie Bernarda et al. [6] bylo zařazeno 77 nemocných úspěšně resuscitovaných pro fibrilaci komor. Pacienti byli následně randomizováni k ochlazení na 32 – 34 °C v trvání 12 hodin. Použití TH bylo spojeno s vyšší pravděpodobností dosažení příznivého neurologického výsledku při propuštění z nemocnice. Podle českých doporučení pro používání terapeutické hypotermie je TH indikovaná u dospělých pacientů po návratu spontánní cirkulace (ROSC) po úspěšné neodkladné resuscitaci pro OHCA s iniciálním defibrilovatelným (fibrilace komor/komorová tachykardie) nebo nedefibrilovatelným rytmem (asystolie, bezpulzová elektrická aktivita), s přetrvávajícím bezvědomím a s nutností umělé plicní ventilace [7]. Kontraindikací není mnoho a mezi hlavní patří závažná systémová infekce, aktivní krvácení, rozvinuté multiorgánové selhání a preexistující koagulopatie [8]. K ochlazování je možné použít řadu metod. Většina jich slouží k celotělovému ochlazování a lze je rozdělit na povrchové (ochlazování ledovými obklady, různými typy chladících matrací) a vnitřní (rychlá intravenózní aplikace chladného krystaloidního roztoku, endovaskulární katéetrové ochlazování, ledový výplach žaludku a serózních dutin). K lokálnímu ochlazování hlavy, resp. mozku lze ochlazovací čepici nebo systém pro intranazální ochlazování [9]. Terapeutická hypotermie může být, tak jako každá jiná léčebná metoda, doprovázena nežádoucími účinky [10–12]. Mohou být způsobeny ochlazovacím zařízením a technikou ochlazování nebo navozením hypotermie jako takové. Zatímco první

zmíněné jsou zřídka, ty druhé velmi časté. Je však třeba mít na paměti, že spíše než o nežádoucí účinky hypotermie se jedná o fyziologické a očekávatelné vedlejší efekty navozené hypotermií [13]. Často je také obtížné až nemožné rozlišit, zda je konkrétní nežádoucí účinek vyvolán TH nebo je následkem syndromu po srdeční zástavě. Jedná se zejména o syndrom šoku po srdeční zástavě [14]. Další časté vedlejší účinky TH jsou pneumonie, srdeční arytmie, metabolické dysbalance a křeče. Podmínkou dosažení optimálního výsledku je správné a bezpečné provádění TH podle psaného protokolu. Během ochlazovací fáze je úkolem co nejrychleji po ROCS dosáhnout cílovou terapeutickou teplotu 33 °C. V následující udržovací fázi je TT regulovaná v rozmezí 32 – 34 °C po dobu 12 – 24 hodin. Fáze aktivního ohřívání je stejně důležitá jako fáze předcházející. Ohřívání by neměl být pasivní, ale aktivní kontrolovaný děj se zachováním pomalého nárůstu TT rychlostí 0,1 – 0,5 °C/hod. [12]. Po dosažení TT 36 °C by v následujících 48 hodinách měla být udržovaná normotermie. V doporučeních Evropské resuscitační rady 2005 je uvedeno, že cílová terapeutická teplota by při zamýšlené léčbě TH měla být dosažena co nejdříve [2, 15]. Logicky se proto nabízí u nemocných s OHCA zahajovat ochlazování bezprostředně po ROSC, tedy v terénu, v rámci přednemocničního ošetření. Realizace přednemocniční terapeutické hypotermie (PTH) není pouhý přesun metodiky z nemocnice do terénu. Tým zdravotnické záchranné služby často pracuje v nevyhovujících podmínkách, s omezeným množstvím technologického a personálního vybavení a je velmi vytižen samotným procesem neodkladné resuscitace, časné stabilizace po ROSC a rozhodováním o směřování transportu. PTH proto vyžaduje velmi jednoduchou, účinnou, bezpečnou a levnou metodu ochlazování a její používání by nemělo vést ke zdržení transportu. Samozřejmou podmínkou implementace PTH do praxe je využívání TH v dostupných nemocnicích, aby byla zachována kontinuita péče. PTH není ve světě tak široce akceptovaná metoda jako TH, nicméně se domníváme, že převažují argumenty pro implementaci metody. Byla provedena řada klinických studií ověřujících především technickou proveditelnost PTH. Ve většině z nich byla testována ochlazovací metoda rychlé intravenózní aplikace chladného krystaloidního roztoku (RIVAK) o teplotě 4 °C v dávce až 30 ml/kg. Některé z klinických studií byly randomizované a všechny měly velmi podobný design. Sledován byl navozený přednemocniční pokles TT a vliv PTH na prognózu ve srovnání s kontrolní skupinou, ve které nebyly použity žádné ochlazovací pokusy. Vesměš byla prokázána dobrá ochlazovací účinnost a bezpečnost, ale bez jednoznačného vlivu na prognózu a neurologický výsledek neodkladné resuscitace. RIVAK může snížit TT přibližně o 1,5 °C. Na druhou stranu, přes tuto účinnost dosáhneme při použití v přednemocniční neodkladné péči cílovou TT <34 °C pouze u 25 – 50 % nemocných [16–23]. Jednou z cest jak zvýšit terapeutickou účinnost této metody je optimalizace postupu.

5. Cíle dizertační práce

1. Zhodnotit klinický přínos přednemocniční terapeutické hypotermie realizované metodou nitrožilní aplikace chladného roztoku v podmínkách České republiky
2. Optimalizovat ochlazovací postup pacienta metodou nitrožilní aplikace chladného roztoku:
 - nalézt optimální účinnou ochlazovací dávku roztoku,
 - identifikovat nejvhodnější režim podání chladného roztoku,

- zhodnotit účinnost metody při alternativním podání roztoku intraoseálním vstupem a
- porovnat ochlazovací účinnost krystaloidního a koloidního roztoku.

6. Klinická a experimentální studie

Poměrně rozsáhlé cíle jsme se v rámci naší pracovní skupiny PRE-COOL (Pre-Hospital Cooling in Cardiac Arrest Patients) rozhodli otestovat sérií tří studií: klinickou studií PRE-COOL (Pre-Hospital Cooling in Cardiac Arrest Patients), experimentální technickou studií PRE-COOL 3: Optimal Regimen a experimentální studií PRE-COOL 4: Comparison of Cold Crystalloid and Colloid Infusions. V následujícím textu jsou metodika a výsledky každé studie prezentované zvlášť, diskuze je společná.

6.1. Klinická studie PRE-COOL

6.1.1. Materiál a metodika

Realizovali jsme multicentrickou prospektivní observační studii s retrospektivní kontrolou. Klinické studie se zúčastnilo 18 stanovišť zdravotnické záchranné služby a 23 jednotek intenzivní péče a anesteziologicko-resuscitačních oddělení ve Středočeském a Královéhradeckém kraji. Studie byla provedena v souhlasu s Helsinskou deklarací a její provedení bylo schváleno etickou komisí. Nemocní splňující zařazovací kritéria a s absencí vyřazovacích kritérií byli zařazeni do prospektivní skupiny s přednemocniční TH (TH skupina). Zařazovacím kritériem byla úspěšná neodkladná resuscitace pro OHCA s jakýmkoliv iniciálním rytmem, s přetrvávajícím bezvědomím po ROSC a potřeba umělé plicní ventilace. Vyřazovací kritéria byla traumatická OHCA, pacient při vědomí po krátké resuscitaci, koma jiné etiologie než srdeční zástava, plicní edém, aktivní závažné krvácení, šok charakterizovaný hypotenzí nereagující na volumexpanzi a/nebo na podporu vazopresory, závažná bradykardie vyžadující transkutánní kardiostimulaci, těžká sepe a septický šok, gravidita, status „neresuscitovat“ nebo „neintubovat“. Neodkladná resuscitace byla prováděna v souhlasu s tehdy platným Doporučením pro rozšířenou neodkladnou resuscitaci Evropské resuscitační rady [15]. Po zařazení do studie byla nemocným do periferní žilní kanyly aplikovaná rychlá infuze 4 °C chladného fyziologického roztoku v doporučené dávce 15 – 20 ml/kg. V případě nemožnosti zavedení periferního žilního vstupu byl alternativou intraoseální vstup. Při příjezdu do cílové nemocnice byly zhodnoceny vitální funkce stejně jako před zahájením ochlazování. Tělesná teplota byla měřena tympanálně. V nemocnici byla na všech jednotkách intenzivní péče pacientům poskytnuta komplexní intenzivní péče zahrnující TH, urgentní revaskularizaci myokardu (pokud byla indikovaná), hemodynamickou podporu s časným dosažením cílů a kontrolu glykemie, normoventilace a křečí [24]. Pacienti zařazení do kontrolní skupiny byli resuscitováni v období jednoho roku před zahájením klinické studie a byli retrospektivně konsekutivně vybráni ze zdravotnické dokumentace zúčastněných zdravotnických záchranných služeb. Při výběru byly aplikovány stejná zařazovací a vyřazovací kritéria jako v TH skupině. Primární sledovaný cíl byl pokles tympanální tělesné teploty od zahájení PTH do předání pacienta v nemocnici. Sekundární cíle byly přednemocniční dosažení poklesu tympanální tělesné teploty ≤ 34 °C, přednemocniční a časný nemocniční výskyt poresuscitačních nežádoucích účinků a dosažení příznivého neurologického výsledku při propuštění z

nemocnice. Sledované nežádoucí účinky ochlazování byly nový vznik plicního edému během přednemocničního ošetření a prvních 12 hodin po přijetí do nemocnice, bradykardie, nesetřvalá komorová tachykardie a/nebo fibrilace komor, opakování srdeční zástavy, neodkladná resuscitace prováděná při předání v nemocnici a potřeba vazopresorů během transportu. Neurologický výsledek byl hodnocen pomocí skórovacího systému Cerebral performance category (CPC). Skóre 1 a 2 bylo hodnoceno jako příznivý neurologický výsledek [25]. Experimentální data jsme vyjádřili jako průměrnou hodnotu \pm směrodatná odchylka nebo v procentech. Rozdíly mezi skupinami jsme porovnali pomocí χ^2 testu. Statistická významnost byla kalkulovaná Fischerovým exaktním testem, Studentovým t-testem nebo analýzou rozptylu (ANOVA). Vliv trvání transportu na ochlazovací účinnost jsme analyzovali porovnáním jednotlivých kvartilů trvání transportu. Nezávislé prediktory příznivého neurologického výsledku při propuštění z nemocnice jsme kalkulovali multivariační logistickou regresní analýzou všech 80 subjektů z obou skupin. Za statisticky významnou byla považovaná hodnota $p < 0,05$.

6.1.2. Výsledky

Úvodní screening podstoupilo 41 nemocných. Jeden z nich zemřel před jakýmkoliv ochlazovacím pokusem. Dalších 40 pacientů prodělalo celý ochlazovací proces podle protokolu (TH skupina). Stejný počet nemocných byl zařazen do kontrolní skupiny (Kontrolní skupina). V TH skupině vedlo rychlé nitrožilní podání $12,6 \pm 6,4$ ml/kg (1032 ± 546 ml) fyziologického roztoku o teplotě 4°C k poklesu tělesné teploty o $1,4 \pm 0,8^\circ\text{C}$ (z $36,2 \pm 1,5$ na $34,7 \pm 1,4^\circ\text{C}$, $p < 0,001$) za dobu $42,8 \pm 19,6$ min. Poklesu tympanické TT $\leq 34^\circ\text{C}$ bylo dosaženo u 17,5% a $\leq 35^\circ\text{C}$ u 52,5 % nemocných z TH skupiny. Analyzovali jsme také vliv trvání transportu na pokles TT. Nejefektivnější ochlazovací účinek byl spojený s trváním transportu 38 – 60 minut a s podáním dávky ochlazovacího roztoku 17 ml/kg ($p < 0,05$). Delší doba transportu vedla k opětovnému nárůstu TT. Mezi skupinami jsme nezjistili žádný rozdíl v délce intervalu od kolapsu do předání v nemocnici (TH skupina: $59,6 \pm 29,5$ min., kontrolní skupina: $61,6 \pm 23,8$ min., $p = 0,746$). K poddávkování ochlazovacího roztoku došlo u 23 nemocných (57,5 %). Nejčastější příčinou byl krátký čas transportu (73,9 %). V obou skupinách jsme pozorovali srovnatelný výskyt poresuscitačních komplikací. Přestože byl v TH skupině identifikován trend k nižší potřebě léčby vazopresory během přednemocniční fáze ošetření, v kontrolní skupině jsme pozorovali statisticky významný pokles středního arteriálního tlaku (v TH skupině nárůst o $1,7 \pm 24,3$ mm Hg, v kontrolní skupině pokles o $13,4 \pm 20,4$ mm Hg, $p = 0,003$). Nezjistili jsme žádný statisticky významný rozdíl v závažnosti syndromu po srdeční zástavě. Nemocniční TH podstoupila většina pacientů v obou skupinách (TH skupina: 85,0 %, kontrolní skupina: 80,0 %, $p = 0,566$). V TH skupině jsme zjistili trend k vyššímu výskytu příznivého neurologického výsledku při propuštění z nemocnice (TH skupina: 47,0 %, kontrolní skupina: 27,5 %, $p = 0,103$) a k nižší nemocniční mortalitě než v kontrolní skupině (TH skupina: 37,5 %, kontrolní skupina: 55,0 %, $p = 0,116$). V souboru všech 80 pacientů jsme porovnali podskupinu těch nemocných, kteří byli ošetřeni PTH s následným pokračováním v TH v nemocnici s ostatními pacienty (kteří neměli žádnou hypotermii, nebo jenom v nemocnici nebo jen v terénu) a zjistili jsme u nich vyšší incidenci příznivého neurologického výsledku při propuštění (52,9 vs. 23,9 %, $p = 0,008$).

Multivariační analýza potvrdila, že kombinace přednemocničního a nemocničního ochlazování je nezávislým pozitivním prediktorem příznivého neurologického výsledku při propuštění z nemocnice (OR 4,1, CI95 % 1,1-18,2, $p=0,046$). U pěti nemocných jsme použili k aplikaci ochlazovacího roztoku intraoseální přístup. Průměrná podaná dávka ochlazovacího roztoku byla $17,5 \pm 2,0$ ml/kg a navodila pokles tympanické TT o $1,8 \pm 0,2$ °C.

6.2. Experimentální technická studie PRE-COOL 3

6.2.1. Metodika

V této studii jsme se rozhodli analyzovat termostabilitu dvanácti různých aplikačních režimů 4 °C chladného fyziologického roztoku v simulovaných přednemocničních podmínkách a identifikovat nejvhodnější režim pro rutinní používání. Připravili jsme technický „ex vivo” experiment bez účasti lidí či experimentálních zvířat. Studie byla provedena v simulovaných přednemocničních podmínkách v klimatizovaném sanitním voze. Zkoumali jsme teplotní změny infuzních vaků 4 °C chladného fyziologického roztoku o různém objemu (250, 500 a 1000 ml) a aplikovaných různou rychlostí (1000, 2000, 4000 a 6000 ml/hod.). Pro každý režim byla provedena 3 opakování a v další analýze byl použit průměr naměřených hodnot. Všechny infuzní roztoky v plastických vacích byly minimálně 12 hodin před aplikací uchovávány v transportní lednici. Každý vak s infuzí byl vyjmut z lednice bezprostředně před aplikací a od jeho vyjmutí do zahájení infuze neuplynulo více než 30 s. Všechny infuze byly aplikovány standardním setem do plastového rezervoáru. Přesná rychlost aplikace infuze byla řízena vysokoprůtokovým dávkovačem Power Infuser® (Zoll, Chelmsford, MA, USA). Teplota roztoku v infuzním vaku (TI) byla kontinuálně měřena digitálním průmyslovým teploměrem (GTH 175/Pt-E, GREISINGER electronic GmbH, Regenstauf, Německo). Čidlo teplotní sondy bylo lokalizováno těsně nad výtokovou část infuzního vaku. Pro statistickou analýzu jsme použili měření v intervalech 30 s. Experimentální data jsme vyjádřili jako průměrnou hodnotu \pm směrodatná odchylka. Rozdíly mezi skupinami jsme porovnali pomocí χ^2 testu. Statistická významnost byla kalkulovaná Fischerovým exaktním testem a Studentovým t-testem. Pro srovnání rozdílů více průměrných hodnot jsme použili analýzu rozptylu (ANOVA). Za statisticky významnou byla považovaná hodnota $p < 0,05$.

6.2.2. Výsledky

Ve všech aplikačních režimech jsme pozorovali významný a klinicky relevantní vzestup TI. Průměrný nárůst TI byl $8,1 \pm 3,3$ °C ($p < 0,001$). Nárůst TI byl ve všech režimech nejvýraznější v závěrečné fázi aplikace. Během aplikace zbytkových 20 % z iniciálního objemu infuze tvořil nárůst TI $59,0 \pm 9,0$ % z celkového nárůstu TI. Infuze o objemu 250 ml aplikované rychlostí 6000 a 4000 ml/hod. a o objemu 500 ml aplikované rychlostí 6000 ml/hod. demonstrovaly nejlepší teplotní profily s nejnižší mírou spontánního ohřátí roztoku během aplikace a v okamžiku, kdy bylo podáno 80 % iniciálního objemu infuze nepřesáhla TI 6,0 °C. Infuze o objemu 250 ml aplikované rychlostí 2000 ml/hod., 500 ml rychlostí 4000 ml/hod. a infuze o objemu 1000 ml podávané rychlostí 4000 a 6000 ml/hod. byly spojeny s výraznějším nárůstem TI, ale v okamžiku aplikace 80 % iniciálního objemu infuze nepřesáhla 8,0 °C. U

ostatních aplikačních režimů jsme identifikovali výrazně vyšší míru spontánního ohřátí infuze než u předcházejících.

6.3. Experimentální studie PRE-COOL 4

6.3.1. Metodika

Uskutečnili jsme prospektivní randomizovanou kontrolovanou experimentální studii na 22 samicích prasete domácího o tělesné hmotnosti 30 - 35 kg (33 ± 2 kg). Veškeré zákroky byly prováděny v celkové anestezii na klimatizovaném operačním sále vivária Fakulty vojenského zdravotnictví Univerzity obrany. K zajištění invazivního hemodynamického monitorování, intraparenchymálního monitorování nitrolebního tlaku (ICP) a k monitorování intracerebrální, rektální, intramuskulární tělesné teploty a tělesné teploty v podkožním tuku byly zavedeny příslušné katétry a čidla. Koronární perfuzní tlak (CoPP) byl definován jako rozdíl mezi aortálním diastolickým tlakem a tlakem v pravé síni v diastole. Cerebrální perfuzní tlak (CPP) byl kalkulován ze středního aortálního tlaku (MAP) a ICP nebo centrálního žilního tlaku (CVP) podle vzorce $CPP = MAP - ICP$ pokud platilo, že $ICP \geq CVP$ nebo $CPP = MAP - CVP$ pokud platilo, že $CVP > ICP$. Po přípravě zvířat jsme indukovali fibrilaci komor aplikací střídavého proudu. Po vzniku srdeční zástavy nebyly pět minut podniknuty žádné resuscitační pokusy. Poté byla zahájena nepřímá srdeční masáž 100/min. bez ventilace přístrojem pro automatickou srdeční masáž AutoPulse. Po dalších pěti minutách byla srdeční masáž doplněna o umělou plicní ventilaci. Po 15 minutách trvání srdeční zástavy byl aplikován defibrilační výboj o energii 150 J a dosažen ROSC. V případě potřeby byl výboj opakován. Po ROSC byly ukončeny resuscitační úkony a ventilační podpora byla nastavena na původní režim. Následně byla experimentální zvířata randomizována do tří skupin: k podání 45 ml/kg 1 °C chladného fyziologického roztoku během 20 minut (skupina A, 9 zvířat), k podání 45 ml/kg 1 °C koloidního roztoku (Voluven®, 6% hydroxyetylškrob 130/0,4 ve fyziologickém roztoku) během 20 minut (skupina B, 9 zvířat) a do kontrolní skupiny bez ochlazovacích pokusů (skupina C, 4 zvířata). Během dalších 90 minut byla experimentální zvířata monitorována ke zhodnocení vlivu intervence ve skupinách na tělesnou teplotu a hemodynamické parametry. Po ukončení protokolu byla v hluboké celkové anestezii provedena bezexcitační eutanázie preparátem T 61. Cílem technické „ex vivo“ podstudie bylo porovnat měrnou tepelnou kapacitu (MTK) ochlazovacích roztoků použitých ve skupině A a B. V dóze bylo připraveno 500 ml fyziologického roztoku jako médium určené k ochlazení. Po dosažení teplotního ekvilibria jsme v náhodném pořadí do roztoku v dóze přidali 50 ml 1 °C chladného fyziologického roztoku nebo 50 ml 1 °C koloidního roztoku. Poté jsme sledovali teplotu směsi po dobu 120 min. Změny teploty roztoku jsme analyzovali kalkulací AUC. Pro každý typ roztoku jsme provedli pět opakování experimentu a v analýze použili průměry naměřených hodnot. Pro statistickou analýzu jsme použili měření při zahájení studie, bezprostředně před podáním chladného roztoku (asi 10 min. po ROSC), 10 min. po zahájení ochlazování, bezprostředně po ukončení aplikace chladného roztoku a každých 10 min. v průběhu protokolu až do konce. Výsledek měření v každém definovaném okamžiku během protokolu jsme vyjádřili jako rozdíl aktuální TT a TT bezprostředně před zahájením ochlazování. V „ex-vivo“ podstudii jsme každých 20 s kalkulovali rozdíl aktuální teploty a teploty před přidáním ochlazovacího média. AUC rozdílů

teplot jsme kalkulovali pomocí obdélníkové metody. Experimentální data jsme vyjádřili jako průměrnou hodnotu \pm směrodatná odchylka nebo v procentech. Rozdíly mezi skupinami jsme porovnali pomocí χ^2 testu. Statistická významnost byla kalkulovaná Fischerovým exaktním testem a Studentovým t-testem nebo analýzou rozptylu (ANOVA). Za statisticky významnou byla považovaná hodnota $p < 0,05$.

6.3.2. Výsledky experimentální studie PRE-COOL 4

Ve sledovaných fyziologických ukazatelech jsme před zahájením ochlazování nezjistili mezi skupinami žádné statisticky významné rozdíly. Podání chladného roztoku ve skupině A i B vedlo k signifikantnímu poklesu TT ve všech místech měření. Ve skupině C jsme naopak pozorovali trvalý vzestup TT. Rozdíly TT mezi skupinou C a skupinou A a B byly významné ve všech fázích protokolu a ve všech místech měření TT. Na konci aplikace infuze jsme pozorovali větší pokles TT v a. pulmonalis a intracerebrální TT ve skupině A než ve skupině B ($-2,1 \pm 0,3$ vs. $-1,6 \pm 0,2$ °C, a $-1,7 \pm 0,4$ vs. $-1,1 \pm 0,3$ °C, $p < 0,05$). Nepozorovali jsme žádné významné rozdíly mezi skupinami v intramuskulární TT, rektální TT a v TT podkožního tuku. Maximální pokles TT ve všech místech měření v obou skupinách byl pozorován na konci ochlazovací infuze nebo 10 min. po ukončení infuze. Zatímco intramuskulárně, rektálně, v arteria pulmonalis a intracerebrálně došlo ke spontánnímu ohřívání časně po ukončení infuze, v podkožním tuku trvalo snížení TT významně déle. Analýza AUC změny intracerebrální TT ukázala výraznější pokles ve skupině A než ve skupině B (-91 ± 22 vs. -68 ± 23 °C/min., $p=0,046$). Ve skupině C byl spontánní a přechodný pokles CPP a CoPP následován jejich setrvalým pozvolným vzestupem až nad úvodní hodnoty. Volumexpanze chladným roztokem vedla ve skupině A k signifikantnímu urychlení restituce CoPP a podobný trend byl pozorován i ve skupině B. Vliv na CPP byl podobný. Aplikace velké dávky koloidního roztoku však ve skupině B vedla ke dramatickému nárůstu ICP během podávání infuze až 30 min. po její aplikaci, zatímco ve skupině A byl profil ICP podobný jako v kontrolní skupině (největší rozdíl po podání ochlazovací infuze, skupina A: 16 ± 6 , skupina B: 25 ± 5 , skupina C: 13 ± 1 , $p < 0,05$). V technické podstudii ukázala AUC analýza navozeného poklesu teploty chlazeného roztoku statisticky významný rozdíl mezi ochlazovacími médii. Přidání fyziologického roztoku vedlo k výraznějšímu ochlazení než přidání koloidního roztoku (AUC -7155 ± 647 vs. -5733 ± 636 °C/min., $p=0,008$).

7. Diskuze

7.1. Klinický přínos přednemocniční terapeutické hypotermie v podmínkách ČR

Několik klinických studií prokázalo příznivý vliv TH na prognózu nemocných úspěšně resuscitovaných pro OHCA [5, 6, 26]. TH zvyšuje pravděpodobnost dosažení příznivého neurologického výsledku při propuštění z nemocnice a po šesti měsících a pravděpodobně snižuje i mortalitu. Obecně je považováno za vhodné zahájit ochlazování co nejrychleji po ROSC. Z tohoto hlediska se zahájení ochlazování již v přednemocniční fázi ošetření jeví jako logický krok. Doposud nebyl podán jasný důkaz, že PTH zlepšuje prognózu nemocných po OHCA ve srovnání s běžným postupem včetně nemocniční TH. To může mít řadu důvodů, které ale tuto metodu automaticky nediskvalifikují z rutinního používání. V teoretické části je

uveden souhrn randomizovaných i nerandomizovaných klinických studií hodnotících PTH. Tyto práce mají dvě společné charakteristiky. Ve vztahu k prognostickým ukazatelům byla vždy srovnávána pouze intervenční skupina s indukci PTH a skupina bez PTH, bez dalších diskriminačních faktorů. Primárním cílem byl průkaz technické účinnosti ochlazovací metody a nikoliv průkaz vlivu na prognózu nemocných, tedy na neurologický výsledek a mortalitu. Při takovémto uspořádání klinických studií a jejich interpretaci by bylo velkým překvapením, kdyby byl nějaký prognostický benefit v prospěch PTH prokázán. O prognóze a výsledku celého komplexního terapeutického úsilí u nemocných s syndromem po srdeční zástavě totiž nerozhoduje pouze kdy a kde byla TH zahájena, ale zda proběhl celý protokol TH a jak rychle byl zahájen. V uvedených klinických studiích nebyli léčeni TH v nemocnici všichni nemocní, ale v každé skupině asi 80-90 %. To znamená, že ve skutečnosti lze populaci úspěšně resuscitovaných pacientů pro OHCA rozdělit nikoliv na dvě skupiny (léčení PTH a neléčení PTH), ale na čtyři skupiny: pacienti léčení PTH s navazující TH v nemocnici, pacienti léčení pouze TH v nemocnici, nemocní léčení pouze PTH a pacienti, u kterých nebyla TH vůbec použita. V naší klinické studii jsme sledovali i prognostické parametry. Neurologický výsledek při propuštění z nemocnice byl podobný jako v jiných klinických studiích hodnotících nemocniční a přednemocniční TH [24, 27, 28]. Analogicky, i v naší klinické studii podstoupilo v obou skupinách léčbu nemocniční TH pouze cca 80 % nemocných. Za nejefektivnější postup považujeme rychlé zahájení PTH s okamžitou návazností TH v nemocnici. Multivariační analýza všech osmdesáti nemocných zařazených do obou skupin potvrdila, že tento postup až 4x zvyšuje šanci na příznivý neurologický výsledek při propuštění z nemocnice. Je třeba zdůraznit, že uvedené zjištění není definitivním potvrzením příznivého vlivu PTH na prognózu nemocných. Ukazuje ale, že propojení přednemocničního a nemocničního ochlazování v kontextu komplexní přednemocniční a nemocniční poresuscitační péče prognózu nemocných může zlepšit. PTH je tedy v konkrétním prostřední přednemocniční neodkladné péče a urgentní nemocniční péče v České republice užitečná metoda, která zvyšuje šance nemocných úspěšně resuscitovaných pro srdeční zástavu na přežití s příznivým neurologickým nálezem.

7.2. Optimalizace ochlazování pomocí metody RIVAK

Ochlazování metodou RIVAK je nejčastější metodou používanou k indukci PTH. Přestože se v klinických studiích a v běžné praxi (osobní zkušenost autora) daří snížit TT o více než 1,2 °C, faktem zůstává, že cílovou TT ≤ 34 °C se podaří dosáhnout maximálně u 50 % všech ochlazovaných nemocných [19, 21, 29]. Domníváme se, že jsou dvě možnosti, jak docílit zlepšení. Metodu RIVAK je možné kombinovat s dalším ochlazovacím postupem. To však vyžaduje doplnit sanitku dalším přístrojem a vybavením, zvyšuje finanční náročnost procedury a přidává již tak plně zaměstnané posádce další úkol. Druhou možností je optimalizace metody samotné. Účinnost RIVAK potenciálně ovlivňuje několik okolností: individuální reaktivita pacientů na ochlazování (ovlivnitelná zejména potlačením chladového třesu), okolní teplota prostředí, teplota v sanitce a konkrétní protokol aplikace ochlazovacího roztoku. V protokolu je důležitá dávka ochlazovacího media, termostabilita ochlazovacího roztoku během aplikace definovaná objemem infuzního vaku a rychlostí aplikace roztoku, typ vstupu do cévního řečiště a také chemické složení ochlazovacího media. Záleží i na poměru trvání transportu a trvání

aplikace roztoku (potenciální prostor pro nežádoucí znovuzahřátí). Náš tým si zvolil cestu optimalizace metody RIVAK a některé z uvedených aspektů byly předmětem našich studií a experimentů. Nalezení optimální dávky ochlazovacího roztoku je velmi důležité. Tento způsob navození TH má vliv nejenom na TT, ale s ním spojená volumexpanze ovlivňuje i hemodynamicko-respirační parametry. Proto je nutné nalézt optimální kompromis ochlazovací účinnosti a hemodynamické snášenlivosti. V dosavadních klinických studiích byl za účelem navození PTH podáván chladný krystaloidní roztok v dávce 20 – 30 ml/kg s následným klinicky relevantním přednemocničním poklesem TT o 1,2 – 1,5 °C a tato intervence byla hemodynamicky dobře tolerovaná za použití vazopresorů, pokud byly indikovány [17, 21, 29–32]. V naší klinické studii PRE-COOL jsme použili nižší dávku ochlazovacího média než v publikovaných studiích. Analýza přednemocničního poklesu TT ukázala, že z tohoto hlediska sleduje J křivku. S nejvyšší účinností bylo spojeno trvání transportu 38 – 60 min. Déle trvající transport již účinnost ochlazování nezvyšoval a naopak jsme pozorovali trend ke spontánnímu ohřívání pacienta. V souladu s naším pozorováním prokázal Kliegel et al., že pouhá metoda RIVAK nestačí k realizaci celého protokolu TH [19]. Proto v případě trvání transportu déle než 45 minut doporučujeme podat druhý, redukovaný bolus chladného krystaloidního roztoku o objemu asi 10 ml/kg. Při hledání optimální dávky ochlazovacího roztoku je třeba brát v úvahu i hemodynamický efekt volumexpanze. V malé klinické studii jsme vyšetřili 10 konsektivních pacientů po srdeční zástavě léčených TH s nízkým srdečním výdejem. Po ekvilibrazaci TT v rozmezí 32 – 34 °C byla provedena rychlá volumexpanze fyziologickým roztokem v dávce 8 ml/kg. U 8 nemocných došlo ke klinicky relevantnímu nárůstu CI o 44 % a pouze u dvou nebyla pozorována žádná významná změna [33]. V klinické studii PRE-COOL jsme pozorovali trend k nižší potřebě vazopresorů v TH skupině ve srovnání s kontrolní skupinou. Kim et al. pozorovali podobný efekt, Kämäräinen et al. opačný [17, 30]. V naší studii se navíc střední arteriální tlak v TH skupině nezměnil, zatímco v kontrolní skupině poklesl. Zdá se tedy, že hemodynamický efekt ochlazovacího roztoku závisí i na dávce a je možné, že dávka 10 – 20 ml/kg je hemodynamicky vhodnější než 30 ml/kg. V technické “ex vivo” studii jsme zjišťovali termostabilitu různých balení fyziologického roztoku aplikovaného různou rychlostí. Bylo prokázáno, že infuzní roztok určený k ochlazování může být spolehlivě skladován v běžné transportní lednici [34, 35]. Mader et al. [36] publikovali studii, ve které testovali termostabilitu 1000 ml fyziologického roztoku izolovaného neoprénovým obalem a stejného roztoku bez izolace. Při průměrné rychlosti aplikace 2880 ml/hod. byl ve skupině s izolací pozorovaný menší vzestup teploty infuze než ve skupině bez izolace roztoku (4,3 vs. 10,2 °C, $p < 0,05$). Limitací studie byla výrazná variabilita iniciální teploty roztoku v obou skupinách, která ovlivnila variabilitu v dalších měřeních. V naší studii jsme se snažili do maximální míry simulovat prostředí reálného výjezdu vozidla zdravotnické záchranné služby. Chlazení roztoků minimálně 12 hodin před experimentem zajistilo konstantní teplotu roztoku 4 °C. Díky tomu byla i následná měření konzistentní a reprodukovatelná. Intenzita spontánního ohřívání infuze během aplikace potvrdila výsledky Madera et al. a prokázala překvapivě nízkou termostabilitu fyziologického roztoku v plastovém obalu. Za velmi důležité zjištění považujeme fakt, že k maximálnímu nárůstu teploty infuze došlo během aplikace reziduálních 20 % iniciálního objemu infuze, a to nezávisle na aplikačním režimu. Toto ukazuje, že nejjednodušším

opatřením jak zvýšit ochlazovací účinnost je nepodávat celý objem infuzního vaku, ale po aplikaci 80 % iniciálního objemu infuze podávání ukončit a v případě potřeby podat další balení. Při pátrání po optimálním aplikačním režimu jsme všechny testované režimy rozdělili do tří skupin, v závislosti na teplotě infuze v okamžiku, kdy bylo podáno 80 % iniciálního objemu infuze. Režimy s aplikací 250 ml fyziologického roztoku rychlostí 1000 ml/hod. a 500 a 1000 ml podaných rychlostí 1000 a 2000 ml/hod. byly spojeny s výrazným a nežádoucím spontánním nárůstem TI během aplikace. Tato pozorování ukazují, že uvedené režimy nejsou vhodné pro rutinní použití v rámci metody RIVAK. Na druhou stranu, režimy s podáním 250 ml fyziologického roztoku rychlostí 4000 a 6000 ml/hod. a 500 ml rychlostí 6000 ml/hod. jeví nejnížší míru spontánního ohřátí a teplota v okamžiku podání 80 % iniciálního objemu infuze byla <6 °C. Výsledky však nelze mechanisticky přetavit v doporučení pro praxi v přednemocniční neodkladné péči. Použití infuzních vaků o objemu 250 ml vyžaduje velmi častou výměnu infuze během transportu a časté otvírání transportní lednice, což jsou vše okolnosti nepřiměřeně zatěžující personál. Navíc, v praxi dosáhnout rychlost aplikace 6000 ml/hod. je problematické až nemožné [17, 21]. Užitečné může být použití speciální vysokopřítokové infuzní pumpy. To ale zvyšuje pořizovací i provozní finanční náklady. Když vezmeme v úvahu všechny uvedené argumenty, za nejvhodnější aplikační režimy pro přednemocniční ochlazování metodou RIVAK považujeme podávání 4 °C chladného fyziologického roztoku o objemu 500 a 1000 ml rychlostí 4000 ml/hod. a pokud je to proveditelné i rychlostí 6000 ml/hod., nebo aplikovat roztoky co nejrychleji (v případě, že infuzní pumpa není k dispozici) a aplikaci infuze ukončit v okamžiku podání 80 % iniciálního objemu infuze. V klinické studii PRE-COOL jsme k ochlazování použili intraoseální přístup u 5 nemocných, z toho u dvou malých dětí [37]. Podáním průměrné dávky ochlazovacího roztoku (17,5 ml/kg) byl navozen výrazný pokles tympanální TT a nezaznamenali jsme žádné nežádoucí účinky vztahující se k místu podání. Pilotní vzorek prokázal, že intraoseální vstup je minimálně stejně vhodný pro indukci PTH metodou RIVAK jako periferní žilní přístup a tento přístup také rutinně používáme. Teoreticky determinují ochlazovací účinnost roztoku v rámci indukce TH metodou RIVAK dva aspekty. Různé chemicko-fyzikální vlastnosti roztoku definují různou měrnou tepelnou kapacitu a různé chemické složení roztoků může různě ovlivňovat termoregulační procesy v organismu, podobně jako mají tekutiny různý vliv na hemodynamiku. V pilotní studii PRE-COOL 4 jsme se zaměřili na porovnání ochlazovací účinnosti krystaloidního a koloidního roztoku a pokusili jsme se zjistit, zda potenciální rozdíly mohou být zapříčiněné rozdílnou měrnou tepelnou kapacitou. Vanden Hoek et al. [38] experimentálně srovnali ochlazovací efekt mikročasticové ledové tříště (MPS) a 1 °C chladného fyziologického roztoku u 11 prasat domácích s intaktní cirkulací. Podání MPS vedlo k významně většímu poklesu intracerebrální TT než stejné množství chladného fyziologického roztoku ($5,3 \pm 0,7$ vs. $3,4 \pm 0,4$ °C, $p=0,009$). MPS je tak potenciálním řešením požadavku na zvýšení účinnosti ochlazování metodou RIVAK, nicméně tento roztok není sériově vyráběn. V našem experimentu na prasatech jsme po podání fyziologického roztoku pozorovali výraznější pokles intracerebrální TT a TT v a. pulmonalis na konci aplikace ochlazovací infuze než po podání koloidního roztoku. AUC změny intracerebrální TT byly vyšší po podání fyziologického roztoku než po koloidním roztoku. Snažili jsme se zjistit mechanismus rozdílu

ochlazovací účinnosti mezi roztoky. Měrná tepelná kapacita je množství tepla potřebného k ohřátí 1 kilogramu látky o 1 °C. Praktickým příkladem aplikace této definice je indukce TH infuzí chladného roztoku. Čím vyšší je MTK roztoku, tím více tepla musí být organizmem vytvořeno, aby udržel svoji původní TT a tím vyšší je ochlazovací účinnost roztoku, resp. procedury s konkrétním typem roztoku. Vysokou MTK (4180 J/kg/°C) má voda, fyziologický roztok má MTK nižší a MTK dále klesá s nárůstem koncentrace NaCl [39]. MTK nových koloidních roztoků doposud publikována nebyla. V naší technické podstudii jsme neměřili absolutní hodnoty MTK, ale místo toho jsme kalkulovali AUC změny teploty definovaného množství ochlazovaného média navozené chladným FR a koloidním roztokem, což je relativním vyjádřením MTK roztoku. Podle očekávání jsme naměřili nižší AUC pro koloidní roztok než pro FR a navíc, rozdíl se jeví klinicky relevantní. Náš experiment nepřinesl odpověď na to, zda zkoumaná ochlazovací média svým chemickým složením různě ovlivňují proces tepelné výměny v organizmu. Nepozorovali jsme žádné významné rozdíly v hemodynamických důsledcích volumexpanze chladným roztokem a tento aspekt procedury RIVAK bude tématem dalších experimentů. Další okolností, kterou je třeba zvážit z hlediska potenciální klinické aplikace výsledků našeho experimentu je zda podání velkého objemu ochlazovacích roztoků vede k rozvoji nežádoucích účinků. Nepozorovali jsme žádné arytmie, plicní edém, neplánovanou srdeční zástavu či syndrom šoku po srdeční zástavě. Masivní volumexpanze ve skupinách A a B ale měla vliv na CPP a CoPP. I když jsme v obou skupinách pozorovali rychlejší návrat CPP a CoPP k úvodním hodnotám než v kontrolní skupině, koloidní roztok indukoval velmi výrazný vzestup ICP. Tento fenomén může být škodlivý a diskvalifikuje koloidní roztok z klinického použití v této indikaci. Také je nutné se obávat známých nežádoucích účinků koloidů v klinickém kontextu syndromu šoku po srdeční zástavě, jako jsou koagulopatie, renální toxicita a alergické reakce. Navíc, koloidní roztoky jsou finančně nákladnější než krystaloidní. Závěrem lze shrnout, že aplikace vysoké dávky chladného fyziologického roztoku vedlo v našem modelu srdeční zástavy k významně vyššímu poklesu intracerebrální tělesné teploty a teploty v arteria pulmonalis než koloidní infuze o stejné teplotě a objemu. Tento rozdíl v účinnosti je minimálně částečně způsoben rozdílnou měrnou tepelnou kapacitou roztoků. Není jasné, zda se na rozdíl podílí i vliv roztoku na termoregulační mechanismy v organizmu. Podání koloidního roztoku bylo spojené s výrazným a neakceptovatelným nárůstem intrakraniálního tlaku. Po zvážení dalších potenciálních nežádoucích účinků vysokých dávek koloidních roztoků nemůžeme doporučit jejich používání v klinické medicíně při indukci terapeutické hypotermie po srdeční zástavě.

8. Závěry

Sérií uvedených studií jsme prokázali, že přednemocniční terapeutická hypotermie je v podmínkách České republiky proveditelná a vede ke klinicky relevantnímu poklesu tělesné teploty. Použití této metody v kombinaci s TH v nemocnici zvyšuje šanci nemocných úspěšně resuscitovaných pro mimonemocniční srdeční zástavu na příznivý neurologický výsledek v následném období. Výsledky nám umožnily optimalizovat protokol přednemocniční terapeutické hypotermie pro metodu RIVAK s tím, že za optimální účinnou dávku ochlazovacího roztoku považujeme 15 – 20 ml/kg. Tato dávka vede k účinnému ochlazení a

zároveň má pozitivní vliv na hemodynamiku. Při delším trvání transportu je třeba zvážit podání dalšího redukovaného bolusu ochlazovacího roztoku. Nejvhodnější je krystaloidní roztok v plastových baleních o objemu 500 a 1000 ml, podávaný rychlostí ≥ 4000 ml/hod. periferním žilním přístupem a po aplikaci 80 % iničiálního objemu infuzního vaku podávání ukončíme a použijeme další infuzní vak. Jako alternativní aplikační vstup lze použít intraosseální přístup [37, 40–42].

9. Použitá literatura

1. Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, Rea TD: Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. *Resuscitation* 2005, 67:75–80.
2. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, Aibiki M, Berg R a, Böttiger BW, Callaway C, Clark RSB, Geocadin RG, Jauch EC, Kern KB, Laurent I, Longstreth WT, Merchant RM, Morley P, Morrison LJ, Nadkarni V, Peberdy MA, Rivers EP, Rodriguez-Nunez A, Sellke FW, Spaulding C, Sunde K, Hoek T Vanden: 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 Coun. *Resuscitation* 2008, 79:350–79.
3. 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, 343:1055–9.
4. Erecinska M, Thoresen M, Silver IA: Effects of hypothermia on energy metabolism in Mammalian central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003, 23:513–30.
5. Group H after CAS: Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002, 346:549–556.
6. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K: Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002, 346:557–63.
7. Šeblová Jana, Škulec Roman TA: Doporučení pro používání terapeutické mírné hypotermie v přednemocniční neodkladné péči u nemocných po mimonemocniční náhlé zástavě oběhu : doporučený postup č. 17. *Urgentní medicína* 2010, 13:22–25.
8. Deakin CD, Nolan JP, Soar J, Sunde K, Koster RW, Smith GB, Perkins GD: European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2010, 81:1305–52.
9. Škulec R, Truhlář A, Ošťádal P, Telekes P, Knor J, Ticháček M, Černý V, Šeblová J: Současné ochlazovací metody pro indukci mírné hypotermie po srdeční zástavě. *Vnitřní lékařství* 2009, 55:1060–9.
10. Polderman KH: Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med* 2009, 37(7 Suppl):S186–202.
11. Škulec R, Kovárník T, Bělohávek J, Dostálová G, Kolář J, Linhart A, Šeblová J: Nadměrné ochlazení během mírné hypotermie po srdeční zástavě – fenomén zasluhující pozornost. *Vnitřní lékařství* 2008, 54:609–14.

12. Seder DB, Van der Kloot TE: Methods of cooling: practical aspects of therapeutic temperature management. *Crit Care Med* 2009, 37(7 Suppl):S211–22.
13. Nielsen N, Sunde K, Hovdenes J, Riker RR, Rubertsson S, Stammedt P, Nilsson F, Friberg H: Adverse events and their relation to mortality in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *Crit Care Med* 2011, 39:57–64.
14. Skulec R, Kovarnik T, Dostalova G, Kolar J, Linhart A: Induction of mild hypothermia in cardiac arrest survivors presenting with cardiogenic shock syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008, 52:188–94.
15. Nolan JP, Deakin CD, Soar J, Böttiger BW, Smith G: European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2005, 67 Suppl 1:S39–86.
16. Kämäräinen A, Virkkunen I, Tenhunen J, Yli-Hankala A, Silfvast T: Prehospital induction of therapeutic hypothermia during CPR: a pilot study. *Resuscitation* 2008, 76:360–3.
17. Kim F, Olsufka M, Longstreth WT, Maynard C, Carlbom D, Deem S, Kudenchuk P, Copass MK, Cobb L a: Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4 degrees C normal saline. *Circulation* 2007, 115:3064–70.
18. Kliegel A, Losert H, Sterz F, Kliegel M, Holzer M, Uray T, Domanovits H: Cold simple intravenous infusions preceding special endovascular cooling for faster induction of mild hypothermia after cardiac arrest--a feasibility study. *Resuscitation* 2005, 64:347–51.
19. Kliegel A, Janata A, Wandaller C, Uray T, Spiel A, Losert H, Kliegel M, Holzer M, Haugk M, Sterz F, Laggner AN: Cold infusions alone are effective for induction of therapeutic hypothermia but do not keep patients cool after cardiac arrest. *Resuscitation* 2007, 73:46–53.
20. Kim F, Olsufka M, Carlbom D, Deem S, Longstreth WT, Hanrahan M, Maynard C, Copass MK, Cobb L a: Pilot study of rapid infusion of 2 L of 4 degrees C normal saline for induction of mild hypothermia in hospitalized, comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2005, 112:715–9.
21. Virkkunen I, Yli-Hankala A, Silfvast T: Induction of therapeutic hypothermia after cardiac arrest in prehospital patients using ice-cold Ringer's solution: a pilot study. *Resuscitation* 2004, 62:299–302.
22. Bernard S a, Rosalio A: Therapeutic hypothermia induced during cardiopulmonary resuscitation using large-volume, ice-cold intravenous fluid. *Resuscitation* 2008, 76:311–3.
23. 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. *Crit Care Med* 2005, 33:2744–51.
24. Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, Mangschau A, Jensen LP, Smedsrud C, Draegni T, Steen PA: Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2007, 73:29–39.
25. Jacobs I, Nadkarni V, Bahr J, Berg R a, Billi JE, Bossaert L, Cassan P, Coovadia A, D'Este K, Finn J, Halperin H, Handley A, Herlitz J, Hickey R, Idris A, Kloeck W, Larkin GL, Mancini ME, Mason P, Mears G, Monsieurs K, Montgomery W, Morley P, Nichol G, Nolan J, Okada K, Perlman J, Shuster M, Steen PA, Sterz F, et al.: Cardiac arrest and cardiopulmonary

resuscitation outcome reports: update and simplification of the Utstein templates for resuscitation registries: a statement for healthcare professionals from a task force of the International Liaison Committee on Resusci. *Circulation* 2004, 110:3385–97.

26. Hachimi-Idrissi S, Corne L, Ebinger G, Michotte Y, Huyghens L: Mild hypothermia induced by a helmet device: a clinical feasibility study. *Resuscitation* 2001, 51:275–81.

27. Knafelj R, Radsel P, Ploj T, Noc M: Primary percutaneous coronary intervention and mild induced hypothermia in comatose survivors of ventricular fibrillation with ST-elevation acute myocardial infarction. *Resuscitation* 2007, 74:227–34.

28. Kämäräinen A, Hoppu S, Silfvast T, Virkkunen I: Prehospital therapeutic hypothermia after cardiac arrest--from current concepts to a future standard. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2009, 17(August):53.

29. Hammer L, Vitrat F, Savary D, Debaty G, Santre C, Durand M, Dessertaine G, Timsit J-F: Immediate prehospital hypothermia protocol in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2009, 27:570–3.

30. Kämäräinen a, Virkkunen I, Tenhunen J, Yli-Hankala a, Silfvast T: Prehospital therapeutic hypothermia for comatose survivors of cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009, 53:900–7.

31. Bernard SA, Smith K, Cameron P, Masci K, Taylor DM, Cooper DJ, Kelly A-M, Silvester W: Induction of prehospital therapeutic hypothermia after resuscitation from nonventricular fibrillation cardiac arrest*. *Crit Care Med* 2012, 40:747–53.

32. Bernard S a, Smith K, Cameron P, Masci K, Taylor DM, Cooper DJ, Kelly A-M, Silvester W: Induction of therapeutic hypothermia by paramedics after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Circulation* 2010, 122:737–42.

33. Škulec, Roman, Linhart A: Reaktivita na volumexpanzi a její predikce u nemocných po srdeční zástavě léčených mírnou hypotermií. *Anesteziol Intenziv medicína* 2008, 19:190–196.

34. Kampmeyer M, Callaway C: Method of cold saline storage for prehospital induced hypothermia. *Prehosp Emerg Care* 2009, 13:81–4.

35. Kamel YM, Jefferson P, Ball DR: Cooling intravenous fluids by refrigeration: implications for therapeutic hypothermia. *Emerg Med J* 2009, 26:609–10.

36. Mader TJ: The effect of ambient temperature on cold saline during simulated infusion to induce therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2009, 80:766–8.

37. Truhlar A, Skulec R, Rozsival P, Cerny V: Efficient prehospital induction of therapeutic hypothermia via intraosseous infusion. *Resuscitation* 2010, 81:262–3.

38. Vanden Hoek TL, Kasza KE, Beiser DG, Abella BS, Franklin JE, Oras JJ, Alvarado JP, Anderson T, Son H, Wardrip CL, Zhao D, Wang H, Becker LB: Induced hypothermia by central venous infusion: Saline ice slurry versus chilled saline. *Crit Care Med* 2004, 32(Supplement):S425–S431.

39. Kaye, GVC, Laby T: Tables of physical and chemical constants. In *Tables Phys Chem constants*. 14th edition. London: Longman; 1973:54–55.

40. Skulec R, Truhlár A, Seblová J, Dostál P, Cerný V: Pre-hospital cooling of patients following cardiac arrest is effective using even low volumes of cold saline. *Crit Care* 2010, 14:R231.
41. Skulec R, Truhlár A, Dostál P, Seblová J, Knor J, Dostálová G, Skulec S, Cerný V: Prehospital cooling by cold infusion: searching for the optimal infusion regimen. *Emerg Med J* 2011, 28:695–9.
42. Skulec R, Truhlar A, Turek Z, Parizkova R, Dostal P, Hicks S, Lehmann C, Cerny V: Comparison of cold crystalloid and colloid infusions for induction of therapeutic hypothermia in a porcine model of cardiac arrest. *Crit Care* 2013, 17:R242.

10. Přehled publikační činnosti autora

10.1. Monografie a kapitoly v monografiích

Škulec, R. Akutní syndrom dechové tísně. In *Kardiologie pro sestry intenzivní péče*. 4. vyd. Praha: Galén, 2009. Kapitola 9.8., s. 397-405.

Škulec, R. Časná poresuscitační péče. In *Kardiologie pro sestry intenzivní péče*. 4. vyd. Praha: Galén, 2009. Kapitola 10.8., s. 413.

Škulec, R. Kardiologická problematika v urgentní medicíně. In *Urgentní medicína v klinické praxi lékaře*. 1. vyd. Praha : Grada, 2013. Kapitola 10, s. 233-273.

Skulec, R. Therapeutic Hypothermia in Cardiac Arrest Survivors. In *Coronary Interventions*. 1. vyd., Rijeka: InTech, 2012. Kapitola 4, s. 71-94.

10.2. Původní články

Truhlar A, **Skulec R**, Cerny V. Prehospital therapeutic hypothermia after cardiac arrest: Is it really cool to stop? *Resuscitation* 2014; 85:e53-4. **IF 4.104**

Skulec R, Truhlar A, Turek Z, Parizkova R, Dostal P, Hicks S, Lehmann C, Cerny V. Comparison of cold crystalloid and colloid infusions for induction of therapeutic hypothermia in a porcine model of cardiac arrest. *Crit Care* 2013; 17:R242. **IF 4.72**

Skulec R, Truhlar A, Seblova J, Knor J, Houdek M, Cerny V. Intra-arrest formation of right-heart thrombi -- a case illustrated by real-time ultrasonography. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57:669-73. **IF 2.355**

Truhlar A, Hejna P, Zatopkova L, **Skulec R**, Cerny V. Concerns about safety of the AutoPulse use in treatment of pulmonary embolism. *Resuscitation* 2012; 83:e133-4. **IF 4.104**

Knor J, Pokorna M, **Skulec R**, Malek J, Waldauf P, Skripsky R, Cerny V. Targeting out-of-hospital cardiac arrest: the effect of heparin administered during cardiopulmonary resuscitation (T-ARREST). *Signa Vitae* 2011; 6:24-30. **IF 0.175**

Kovarnik T, Mintz GS, Skalicka H, Kral A, Horak J, **Skulec R**, Uhrova J, Martasek P, Downe RW, Wahle A, Sonka M, Mrazek V, Aschermann M, Linhart A. Virtual Histology Evaluation of Atherosclerosis Regression During Atorvastatin and Ezetimibe Administration. *Circ J* 2012; 76:176-83. **IF 3.578**

Skulec R, Truhlar A, Seblova J, Knor J, Klementova O, Smrzova E, Callero J, Dostal P, Cerny V. Implementation of pre-hospital therapeutic hypothermia in post-cardiac arrest patients in the Czech Republic. *Resuscitation* 2012; 83:e21-2. **IF 4.104**

Truhlar A, Turek Z, **Skulec R**, Lehmann C, Pavlovic D, Cerny V. Terlipressin/adrenaline is better than adrenaline alone in a porcine model of prolonged ventricular fibrillation. A randomized controlled Study. *Signa Vitae* 2012; 7:10–6. **IF 0.175**

Havránek Š, Bělohávek J, **Škulec R**, Kovárník T, Dytrych V, Linhart A. Long-term prognostic impact of hyponatremia in the ST-elevation myocardial infarction. *Scand J Clin Lab Invest* 2011; 71:38-44. **IF 1.629**

Truhlář A, Turek Z, **Škulec R**, Černý V. Vliv terlipresinu na perfuzi vitálně důležitých orgánů při kardiopulmonální resuscitaci – experimentální studie TERCA (Terlipressin in Cardiac Arrest). *Anesteziologie & intenzivní medicína* 2011; 22:328-36.

Skulec R, Truhlar A, Dostal P, Seblova J, Knor J, Dostalova G, Skulec S, Cerny V. Prehospital cooling by cold infusion: searching for the optimal infusion regimen. *Emerg Med J* 2011; 28:695-9. **IF 1.645**

Skulec R, Truhlar A, Knor J, Seblova J, Cerny V. Broad implementation of therapeutic hypothermia after cardiac arrest-Mission possible. *Resuscitation* 2010; 81:779-80. **IF 4.177**

Truhlar A, **Skulec R**, Rozsival P, Cerny V. Efficient prehospital induction of therapeutic hypothermia via intraosseous infusion. *Resuscitation* 2010; 81:262-3. **IF 4.177**

Skulec R, Truhlar A, Seblova J, Knor J, Cerny V. Practicing of therapeutic mild hypothermia in cardiac arrest survivors in the Czech republic. *Minerva Anesthesiol* 2010; 76:617-623. **IF 2.188**

Skulec R, Truhlar A, Seblova J, Dostal P, Cerny V. Pre-hospital cooling of patients following cardiac arrest is effective using even low volumes of cold saline. *Crit Care* 2010; 14:R231. **IF 4.72**

Šeblová J, Rybáček V, **Škulec R**, Beer M. Incidence pozitivních měření hladiny oxidu uhelnatého v praxi záchranné služby. *Urgentní medicína* 2010; 13:9-11.

Skulec R, Truhlar A, Seblova J, Knor J, Dostal P, Cerny V. In-hospital therapeutic hypothermia in cardiac arrest survivors: Growing implementation in the Czech Republic (PRE-COOL 2: Hospital Survey 2008). *Anesteziologie a intenzivní medicína* 2010; 21:317-23.

Šeblová J, **Škulec R**, Knor J. Užití pozitivního end-expiračního tlaku (PEEP) u nemocných s kardiálním plicním edémem v přednemocniční péči - 4P studie. *Urgentní medicína* 2010; 13:15-8.

Knor J, Sedláková H, **Škulec R**. Gasping u náhlé zástavy oběhu – patofyziologické aspekty a klinické dopady. *Urgentní medicína* 2009; 12:12-3.

Skulec R, Cermak O, Skalicka H. Variability of aortic blood flow predicts fluid responsiveness in spontaneously breathing healthy volunteers. *Polish Heart J* 2009; 67:265-71.

Skulec R, Dostalova G, Kovarnik T, Linhart A, Seblova J. Therapeutic hypothermia in cardiac arrest survivors: a survey of practice in the Czech Republic. *Resuscitation* 2008; 77:419-20. **IF 2.513**

Kovarnik T, Mintz GS, Karetova D, Horak J, Bultas J, **Skulec R**, Skalicka H, Aschermann M, Elleder M, Linhart A. Intravascular ultrasound assessment of coronary artery involvement in Fabry disease. *J Inher Metab Dis* 2008; 31:753-60. **IF 4.072**

Skulec R, Kovarnik T, Dostalova G, Kolar J, Linhart A. Induction of mild hypothermia in cardiac arrest survivors presenting with cardiogenic shock syndrome. *Acta Anesthesiologica Scandinavica* 2008; 52:188-94. **IF 2.355**

Škulec R, Linhart A. Reaktivita na volumexpanzi a její predikce u nemocných po srdeční zástavě léčených mírnou hypotermií. *Anesteziologie & intenzivní medicína* 2008; 19:190-6.

Škulec R, Kovárník T, Bělohlávek J, Dostálová G, Kolář J, Linhart A, Šeblová J. Nadměrné ochlazení během mírné hypotermie po srdeční zástavě – fenomén zasluhující pozornost. *Vnitr Lek* 2008; 54:609-14.

Dytrych V, Bělohlávek J, Lindner J, Gruss T, **Škulec R**, Kovárník T, Horák J, Poláček P, Linhart A, Aschermann M. Subakutní ruptura volné stěny levé komory u nemocného s non-STEMI inferolaterálně, prezentující se kardiogenním šokem a kritickou končetinovou ischemií. *Cor et vasa* 2007; 49:313-7.

Skulec R, Belohlavek J, Kovarnik T, Kolar J, Gandalovicova J, Dytrych V, Aschermann M, Linhart A. Serum cardiac markers response to biphasic and monophasic electrical cardioversion

for supraventricular tachyarrhythmia-a randomised study. Resuscitation 2006; 70:423-31. **IF 2.513**

Havránek Š, Bělohávek J, **Škulec R**. Pozdní manifestace perforace pravé komory stimulační elektrodou. Intervenční a akutní kardiologie 2006; 5:259-60.

Škulec R, Bělohávek J, Kovárník T, Dytrych V, Pšenička M, Horák J, Linhart A, Aschermann M. První zkušenosti s indukcí mírné hypotermie u nemocných po srdeční zástavě. Cor Vasa 2005; 47:235-41.

Bělohávek J, **Škulec R**, Kovárník T, Jansa P, Linhart A, Aschermann M. Protrahovaná neinvazivní umělá plicní ventilace u pacienta s těžkou plicní hypertenzí: kazuistika. Kardiologická revue – Kardioforum 2005; 3:40-3.

Škulec R, Bělohávek J, Kovárník T, Linhart A, Kolář J, Aschermann M. Účinnost bifázické a monofázické elektrické kardioverze u pacientů se supraventrikulární tachykardií. Cor Vasa 2004; 46:215-9.

Bělohávek J, Linhart A, **Škulec R**, Kovárník T. Fulminantní infekční endokarditida. Cor Vasa 2004; 46:53.

Škulec R, Bělohávek J, Kovárník T, Linhart A, Aschermann M. Kontrastová nefropatie a její prevence. Vnitřní lékařství 2003; 49:127-33.

Škulec R, Linhart A, Hnátek T, Špundová H, Mrázek V, Bělohávek J, Holm F, Aschermann M. Dlouhodobá léčba statiny u pacientů s ischemickou chorobou srdeční po koronární angioplastice. Vnitřní lékařství 2003; 49:285-90.

Holm F, Kovárník T, Aschermann M, Simek S, Linhart A, Humhal J, **Škulec R**, Reznicek V: Direct percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarct treated at the Cardiac Center of the General Medical School Hospital in Prague: a 1-year retrospective study. Vnitr Lek 2002; 48:373-9.

Petr P, **Škulec R**, Verner M. et al. Populační screening cholesterolu metodou suché chemie u různých souborů. Kontakt 1999; 1:17-26.

Klepáček I, **Škulec R**. Relation between lingual nerve, submandibular gland duct and mandibular body in the sublingual space. Acta Chir Plast 1994; 36:26-7.

10.3. Statě ve zbornících

Přestože autor přednášel v době studia na řadě domácích i zahraničních kongresů, nemá k dispozici žádný výtisk zborníků, abstrakta byla prezentována pouze v online formátu.

10.4. Přehledové články

Škulec R. Ultrasonografie během srdeční zástavy. Urgentní medicína 2013; 16:52-5.

Knor J, **Škulec R**, Černý V. Gaspung – co víme? Anesteziologie & intenzivní medicína 2012; 23:210-1.

Škulec R. Terapeutická hypotermie po srdeční zástavě. Anesteziologie & intenzivní medicína 2012; 23:138-46.

Škulec R. Může ultrasonografie v terénu zlepšit kvalitu přednemocniční neodkladné péče? Urgentní medicína 2012; 15:22-6.

Škulec R. Výběr z recentní literatury o srdeční zástavě. Urgentní medicína 2012; 15:38-40.

Knor J, **Škulec R**, Šeblová J. Náhlá zástava oběhu jako holoorganický infarkt. Urgentní medicína 2012; 15:13-5.

Šeblová J, **Škulec R.** Diferenciální diagnostika kolapsových stavů a přechodných poruch vědomí. Med prax 2011; 8:265-7.

Škulec R, Truhlář A, Franěk O. Zpráva o 10. vědeckém kongresu European resuscitation Council. Urgentní medicína 2010; 13:34-9.

Škulec R, Truhlář A, Šeblová J. Doporučení pro používání terapeutické mírné hypotermie v přednemocniční neodkladné péči u nemocných po mimonemocniční zástavě oběhu. Urgentní medicína 2010; 13:22-5.

Škulec R, Truhlář A, Šeblová J, Knor J, Černý V. Terapeutická hypotermie v přednemocniční péči: 8 pro versus 8 proti? Cor Vasa 2010; 52:721–5.

Calleroová J, **Škulec R.** Řešení cévní mozkové příhody v přednemocniční neodkladné péči - úkoly sestry, kasuistika. Cor et vasa 2010; 52:84-6.

Škulec R, Kalík Č, Šeblová J et al. Mírná hypotermie po srdeční zástavě v přednemocniční péči – protokol. Referátový výběr z anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 2009; 56:190-8.

Calleroová J, Dragounová M, **Škulec R.** Specifika a průběh kardiopulmonální resuscitace dvoučlennou posádkou záchranné služby při mimonemocniční náhlé zástavě oběhu. Cor et vasa 2009; 51:627-9.

Calleroová J, Šantorová J, Šestáková V, **Škulec R.** Terapeutická mírná hypotermie v přednemocniční neodkladné péči - jak na to? Cor et vasa 2009; 51:625-7.

Škulec R, Truhlář A, Ošťádal P, Telekes P, Knor J, Ticháček M, Černý V, Šeblová J. Současné ochlazovací metody pro indukci mírné hypotermie po srdeční zástavě. *Vnitr Lek* 2009; 55:1060-9.

Škulec R, Klik L, Králíček M. Osobní zkušenosti s indukcí terapeutické mírné hypotermie u nemocných po mimonemocniční náhlé zástavě oběhu. *Urgentní medicína* 2009; 12:14-7.

Škulec R. 3rd Hypothermia International Symposium 2009. *Urgentní medicína* 2009; 12:45-8.

Cvachovec K, Černý V, Dostál V, Prchlík P, Šeblová J, Ševčík P, **Škulec R**, Truhlář A. Konsenzuální stanovisko k použití terapeutické hypotermie. *Urgentní medicína* 2009; 12:31-3.

Cvachovec K, Černý V, Dostál V, Prchlík P, Šeblová J, Ševčík P, **Škulec R**, Truhlář A. Konsenzuální stanovisko k použití terapeutické hypotermie. *Anesteziologie a intenzivní medicína* 2009; 20:221-4.

Franek O, **Škulec R**. Resuscitace 2008. *Urgentní medicína* 2008; 11:31-5.

Škulec R. Akutní infarkt pravé komory - je potřebné ho diagnostikovat v přednemocniční péči? *Urgentní medicína* 2007; 10:11-5.

Škulec R. Akutní infarkt zadní stěny-nepřítel ze zálohy. *Urgentní medicína* 2007; 10:10-5.

Škulec R. Komentář článku Franěk O: Transport pacienta s akutním koronárním syndromem do PCI centra - je posádka RLP nutností? *Urgentní medicína* 2007; 10:10-2.

Škulec R, Bělohávek J, Dytrych V, Kovárník T, Horák J, Pšenička M, Aschermann M, Linhart A. Protokol pro použití terapeutické mírné hypotermie u nemocných po srdeční zástavě. *Cor et Vasa* 2007; 49:61-5.

Polacek P, Belohlavek J, **Škulec R**, Dytrych V, Linhart A. Current approach to the diagnostics and therapy of acute coronary syndromes. *Cas Lek Cesk* 2006; 145:269-78.

Škulec R. Akutní perikarditida – komentář. *Medicína po promoci* 2005; 6:46.

Kovárník T, **Škulec R**. Bolest na hrudi u nemocných s normálním nálezem při selektivní koronarografii. *Postgraduální medicína* 2005; 7:41-8.

Škulec R. Reakce troponinů na perkutánní koronární intervenci. *Postgraduální medicína* 2005; 7:318-22.

Bělohávek J, Škulec R, Kovárník T, Horák J, Šimek S, Linhart A, Aschermann M. Perkutánní koronární intervence u akutního infarktu myokardu komplikovaného kardiogenním šokem. Postgraduální medicína 2005; 7:298-302.

Škulec R. K článku autorů Z. Monharta, H. Grünfeldové, A. Kadlečkové a P. Janského "Terapie akutního infarktu myokardu mimo kardiocentrum - zhodnocení diagnostických a léčebných postupů": komentář, str. 102-106. Časopis lékařů českých 2005; 144:107-8.

Šimek S, Aschermann M, Horák J, Kovárník T, Řezníček V, Škulec R, Danzig V, Mrázek V. Koronární stenty uvolňující farmaka (DES – Drug Eluting Stents) – revoluce v léčbě ischemické choroby srdeční. Remedia 2004; 14:153–65.

Belohlavek J, Škulec R, Kovarnik T, Linhart A, Psenicka M, Aschermann M. Cardiogenic shock-a complex therapeutic approach. Cas Lek Cesk 2003; 142:586-9.

Škulec R, Bělohávek J, Kolář J, Pšenička M, Aschermann M. Současné možnosti dočasné kardiostimulace . Anest neodkl péče 2002; 13:247–54.

Škulec R, Petr P, Matznerová Z, Kalová H, Ferebauerová M. 24-hodinové ambulantní monitorování krevního tlaku. Vnitřní lékařství 2000; 46:37-44.

Škulec R. Interleukín 13. Fórum imunologie 1994; 2:31-32.

10.5. Přednášky na odborných setkáních, které přednesl autor DP

Škulec R: Energetická náročnost základní neodkladné resuscitace – randomizovaná klinická studie. XX. Dostálovy dny, říjen 2013, Ostrava, Česká republika.

Škulec R: TRACE - nový protokol ultrasonografického vyšetření během srdeční zástavy. XX. Dostálovy dny, říjen 2013, Ostrava, Česká republika.

Škulec R: Pre-hospital ultrasonography – existing experience and challenges for future. 7th Mediterranean Emergency Medicine Congress, září 2013, Marseille, Francie.

Škulec R: Co nám přináší ultrasonografii e během srdeční zástavy? III. Odborné symposium “Resuscitace 2013”, červen 2013, Praha, Česká republika.

Škulec R: Ultrazvuk během srdeční zástavy - luxus nebo nezbytnost? XX. Kongres České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, září 2013, Praha, Česká republika.

Škulec R: Přednemocniční terapeutická hypotermie. IV. Kongres České společnosti intenzivní medicíny, červen 2010, Brno, Česká republika.