

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové

DIZERTAČNÍ PRÁCE

MUDr. Roman Škulec

2013

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

Doktorský studijní program
Chirurgie

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

**Impact of therapeutic mild hypothermia on selected patophysiological and clinical
processes after cardiac arrest**

MUDr. Roman Škulec

Školitel: MUDr. Pavel Dostál, Ph.D.
Školitel konzultant: Prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM

Hradec Králové 2013

Obhajoba dne:

Prohlášení:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou dizertační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

Hradec Králové, listopad 2013

Poděkování:

Děkuji prof. MUDr. Vladimíru Černému, Ph.D., FCCM za mnohaleté osobní a přátelské odborné vedení. Děkuji MUDr. Pavlu Dostálovi, Ph.D. za odborné vedení a pomoc při realizaci této dizertační práce a doc. MUDr. RNDr. Milanu Kaškovi, Ph.D. za pomoc při přípravě dizertační práce. Děkuji všem dalším kolegům, MUDr. Anatolijovi Truhlářovi, MUDr. Zdeňku Turkovi, Ph.D., MUDr. Renatě Černé Pařízkové, MUDr. Janě Šeblové, MUDr. Jiřímu Knorovi, Bc. Daniele Chlumecké a Bc. Jaroslavě Krbečkové za pomoc a neopakovatelnou tvůrčí atmosféru, díky kterým byly realizovány experimenty publikované v dizertační práci. Děkuji svému otci, Ing. Štefanu Škulecovi, CSc za pomoc při statistickém zpracování výsledků. Děkuji všem pacientům, jejich příbuzným a všem dobrovolníkům za účast v klinické části projektu.

Práce vznikla za podpory grantu IGA MZCR NS10383-2/2009, výzkumného projektu MZO 00179906, programu PRVOUK P37/02 a výzkumného záměru MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906).

Hradec Králové, listopad 2013

OBSAH

Seznam použitých zkratk	1
1. ÚVOD DO PROBLEMATIKY	3
1.1. Srdeční zástava a terapeutická hypotermie	3
1.2. Patofyziologie syndromu po srdeční zástavě	3
1.3. Komplexní terapie syndromu po srdeční zástavě	6
1.4. Protektivní mechanismy terapeutické hypotermie	9
1.5. Základní klinické studie	12
1.6. Indikace a kontraindikace terapeutické hypotermie	14
1.7. Ochlazovací metody	16
1.7.1. Povrchové ochlazování	18
1.7.2. Rychlá intravenózní aplikace chladného krystaloidního roztoku	20
1.7.3. Velkoobjemové podání krystaloidního roztoku do aorty	22
1.7.4. Výplach žaludku a/nebo močového měchýře ledovým roztokem	22
1.7.5. Ledový výplach peritoneální dutiny	22
1.7.6. Endovaskulární katéetrové ochlazování	22
1.7.7. Ochlazování pomocí mimotělního oběhu	27
1.7.8. Ochlazování pomocí umělé plicní ventilace	27
1.7.9. Systémy pro selektivní ochlazování mozku	28
1.8. Vedlejší účinky terapeutické hypotermie	29
1.9. Protokol pro provádění terapeutické hypotermie v nemocnici	31
1.10. Terapeutická hypotermie u nemocných po srdeční zástavě s akutním infarktem myokardu	34
1.11. Farmakokinetika a farmakodynamika u nemocných léčených TH	35
1.12. Stanovení prognózy po neodkladné resuscitaci u nemocných léčených TH	35
1.13. Přednemocniční terapeutická hypotermie po srdeční zástavě	36
1.13.1. Experimentální evidence pro účinnosti PTH	37
1.13.2. Klinická evidence PTH	37
1.13.3. Indikace a kontraindikace PTH	37
1.13.4. Ochlazovací metody vhodné pro indukci PTH	38
1.13.5. Monitorování vitálních funkcí a měření tělesné teploty	40
1.13.6. Další podpůrná léčba během PTH	40

1.13.7. Komplikace a nežádoucí účinky	40
1.13.8. Indikace k předčasnému ukončení PTH	40
1.14. Alternativní termoregulační strategie	40
1.15. Závěr	41
2. CÍLE A HYPOTÉZY	42
2.1. Cíle	42
2.2. Pracovní hypotézy	42
3. KLINICKÁ A EXPERIMENTÁLNÍ STUDIE	43
3.1. Klinická studie PRE-COOL	43
3.1.1. Metodika a soubor nemocných	43
3.1.2. Statistická analýza	45
3.1.3. Výsledky	46
3.1.3.1. Základní charakteristika souboru a demografické údaje	46
3.1.3.2. Ochlazovací procedura	49
3.1.3.3. Nemocniční léčba a neurologický výsledek	51
3.2. Experimentální technická studie PRE-COOL 3	53
3.2.1. Metodika	53
3.2.2. Statistická analýza	56
3.2.3. Výsledky	56
3.3. Experimentální studie PRE-COOL 4	61
3.3.1. Příprava experimentálních zvířat	61
3.3.2. Zajištění a monitorování	62
3.3.3. Experimentální protokol	62
3.3.4. Statistická analýza	65
3.3.5. Výsledky experimentální studie PRE-COOL 4	65
4. DISKUZE	73
4.1. Klinický přínos přednemocniční terapeutické hypotermie v podmínkách České republiky	73
4.2. Optimalizace ochlazování pomocí metody RIVAK	75
4.2.1. Optimální dávka ochlazovacího roztoku	75
4.2.2. Režim aplikace chladného roztoku	77
4.2.3. Alternativní podání chladného roztoku intraoseálním vstupem	80
4.2.4. Srovnání ochlazovací účinnosti krystaloidního a koloidního roztoku	80

4.2.5. Optimalizovaný protokol k použití RIVAK	83
5. ZÁVĚRY	85
6. VYUŽITÍ ZÍSKANÝCH POZNATKŮ V PRAXI	87
7. POUŽITÁ LITERATURA	88

Seznam použitých zkratek

AMPA	amino-3-hydroxy-5-metylisoxazole-4-propionátový receptor
ANOVA	analýza rozptylu
ARCH	kyselina arachidonová
ATP	adenosintrifosfát
AUC	plocha pod křivkou
CABG	aortokoronární bypass
CI	konfidenční interval
COX	cyklooxygenáza
CoPP	koronární perfuzní tlak
CPC	Cerebral Performance Category
CPP	cerebrální perfuzní tlak
CVP	centrální žilní tlak
CYP450	enzym ze systému cytochromu P450
DNA	kyselina deoxyribonukleotidová
dPCI	přímá perkutánní koronární intervence
EKG	elektrokardiogram
EKO	endovaskulární katéetrové ochlazování
ERC	Evropská resuscitační rada
FiO ₂	frakce kyslíku ve vdechovaném vzduchu
FR	fyzilogický roztok
HACA	Hypothermia After Cardiac Arrest Registry
CHOPN	chronická obstrukční nemoc bronchopulmonální
ICP	intrakraniální tlak
IOI	iniciální objem infuze
LOX	lipooxygenáza
MAP	střední arteriální tlak
MPS	microparticulate saline slurry
MTK	měrná tepelná kapacita
NaCl	chlorid sodný
NMDA	N-metyl-D-aspartátový receptor
NO	oxid dusný

NSTEMI	akutní infarkt myokardu bez elevací ST úseku
OHCA	mimonemocniční srdeční zástava
PRE-COOL	Pre-Hospital Cooling in Cardiac Arrest Patients
PRINCE	Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness
PTH	přednemocniční terapeutická hypotermie
RIVAK	rychlá intravenózní aplikace chladného krystaloidního roztoku
ROSC	návrat spontánní cirkulace
RR	relativní riziko
SD	směrodatná odchylka
STEMI	akutní infarkt myokardu s elevacemi ST úseku
TH	terapeutická mírná hypotermie
TI	teplota infuzního roztoku
TKs	systolický arteriální krevní tlak
TT	tělesná teplota
VMK	volné mastné kyseliny

1. ÚVOD DO PROBLEMATIKY

1.1. Srdeční zástava a terapeutická hypotermie

Mimonemocniční srdeční zástava (OHCA) 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. Zahrnuje i posthypoxickou encefalopatii, která je hlavní příčinou smrti v poresuscitačním období a také klíčovým faktorem ovlivňujícím dlouhodobou kvalitu života [2]. Jediným známým postupem, který zvyšuje šanci na příznivý neurologický výsledek a pravděpodobně snižuje celkovou mortalitu nemocných po OHCA je navození terapeutické mírné hypotermie (TH) co nejdříve po návratu spontánní cirkulace.

1.2. Patofyziologie syndromu po srdeční zástavě

Dosažení návratu spontánní cirkulace (ROSC) úspěšnou neodkladnou resuscitací je z evolučního hlediska zcela nepřírozený patofyziologický stav navozený úspěšnou neodkladnou resuscitací (v tomto případě pomímám medicínský, etický a filozofický aspekt snahy o záchranu života). Srdeční zástava u vyšších savců při spontánním průběhu obvykle končí smrtí. S tím koresponduje fakt, že výskyt takzvané autoresuscitace, neboli Lazarova syndromu je u člověka extrémně vzácný [3]. Organizmus totiž nemá k dispozici specifické reparační mechanismy pro řešení následků srdeční zástavy. Využívá proto mnoho mechanismů náhradních, určených k boji s infekcí, k hojení ran apod. Jedná se však o dvojsečný meč a řada těchto kaskád naopak organizmus dále poškozuje. Celý komplex dějů vede k rozvoji klinického syndromu po srdeční zástavě (post-cardiac arrest syndrome), dříve nazývaného poresuscitační choroba.

Syndrom po srdeční zástavě tvoří čtyři základní komponenty:

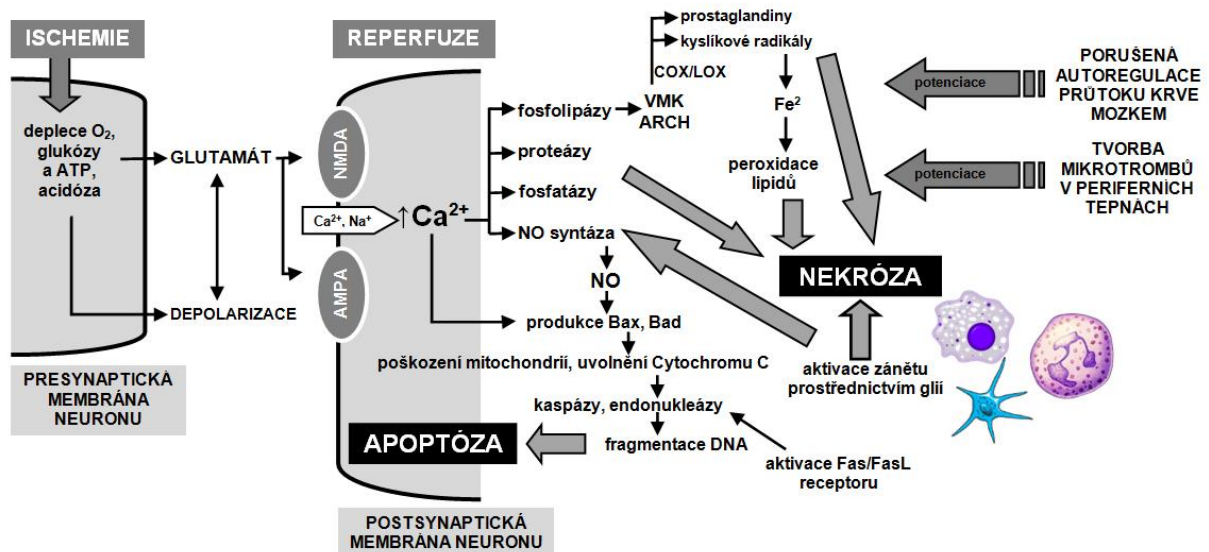
- poškození mozku po srdeční zástavě,
- myokardiální dysfunkce po srdeční zástavě,
- systémová ischemicko-reperfuzní reakce a
- perzistující základní onemocnění [4].

Některé z patofyziologických pochodů syndromu po srdeční zástavě se rozvíjejí velmi časně, ještě během srdeční zástavy, jiné jsou spuštěny až po ROSC a rozvíjí se v dalších

hodinách. Tím je se otvírá časové okno pro potenciální léčebnou intervenci. Nejzávažnější součástí syndromu po srdeční zástavě, která výrazně ovlivňuje časnou mortalitu i dlouhodobou kvalitu života je poškození mozku po srdeční zástavě [4].

Obr. 1 shrnuje patofyziologické mechanismy vývoje této komplikace [5]. Klíčovým krokem je spuštění glutamátové neuroexcitační kaskády. Srdeční zástava vede k excesivnímu vyplavení glutamátu, který je prostřednictvím N-methyl-D-aspartátových receptorů následován nadměrným vstupem vápníku do neuronů. Zvýšení intracelulární hladiny vápníku je signálem ke spuštění metabolických a prozánětlivých kaskád, které vedou k neuronální nekróze i apoptóze. Nadměrná hladina intracelulárního vápníku aktivuje fosfatázy a proteázy vedoucí k morfologickému poškození neuronů, fosfolipázy zodpovědné za tvorbu kyslíkových radikálů a inducibilní NO syntázu, která vede ke tvorbě prozánětlivého oxidu dusnatého. Zvýšená produkce oxidu dusnatého také spouští apoptotický proces prostřednictvím aktivace proapoptotických genů Bcl-2 rodiny. Mitochondriální poškození, vyplavení cytochromu C, aktivace kaspáz a endonukleáz vede k fragmentaci DNA a programované neuronální smrti. Tato složitá a nepříznivá metabolická reakce na globální cerebrální ischemii je potencionována porušenou perfuzí mozku na základě selhání autoregulace průtoku krve mozku a tvorby mikrotrombů v periferních cerebrálních arteriích vlivem koagulační dysfunkce [4, 5].

Obrázek 1 Celulární a subcelulární mechanismy poškození mozku po srdeční zástavě.



ATP ... adozintrifosfát, NMDA ... N-methyl-D-aspartátový receptor, AMPA ... amino-3-hydroxy-5-metylisoxazol-4-propionátový receptor, NO ... oxid dusný, VMK ... volné mastné kyseliny, ARCH ... kyselina arachidonová, COX ... cyklooxygenáza, LOX ... lipooxygenáza, DNA ... kyselina deoxyribonukleová.

Systolická a diastolická myokardiální dysfunkce po srdeční zástavě je obecný fenomén multifaktoriální etiologie. Hlavním patofyziologickým mechanismem je poischemické omráčení myokardu (stunning) [6, 7]. Myokardiální dysfunkce může být zhoršena podáváním vysokých dávek adrenalinu během neodkladné resuscitace [8]. Na druhou stranu po ROSC je omráčení myokardu po srdeční zástavě reverzibilní stav odstranitelný podáváním katecholaminů [9].

Kritická celotělová ischemie během srdeční zástavy, i když je následovaná úspěšnou reperfuzí, je velmi silným spouštěčem syndromu systémové zánětové odpovědi. Jde o závažný proces, který může vyústit v rozvoj multiorgánové dysfunkce. Základním patofyziologickým mechanismem syndromu systémové zánětlivé odpovědi je cytokinová bouře doprovázená aktivací leukocytů a trombocytů, endoteliální dysfunkcí a systémovou koagulopatií. Průběh onemocnění může být zhoršen akutní relativní či absolutní adrenální dysfunkcí [10].

Srdeční zástava není nozologická jednotka jako taková, ale jde vždy o komplikaci jiného onemocnění. Perzistující vyvolávající patologie může mít negativní vliv na prognózu, zejména pokud je příčinou srdeční zástavy rozsáhlý akutní infarkt myokardu nebo masivní plicní embolie.

1.3. Komplexní terapie syndromu po srdeční zástavě

Komplexní terapie syndromu po srdeční zástavě začíná ihned po dosažení ROSC, pokračuje v přednemocniční neodkladné péči v sanitce a následně v nemocnici na jednotce intenzivní péče. Základním cílem, kromě kontroly vitálních funkcí, je utlumení všech uvedených metabolických dějů vedoucích k rozvoji syndromu po srdeční zástavě a spočívá zejména v komplexní neuroprotektivní a kardioprotektivní léčbě včetně řešení základní příčiny srdeční zástavy.

Hlavní součásti intenzivní poresuscitační péče jsou:

- terapeutická hypotermie,
- primární perkutánní koronární intervence (dPCI), pokud je indikovaná,
- kontrola glykemie,
- časné dosažení hemodynamických cílů,
- kontrola normoventilace,
- diagnostika a léčba křečí [4].

Sunde a spol. ukázali, že přechod od konvenčního pasivního vyčkávacího přístupu ke standardizované aktivní a komplexní léčbě vedené podle předem stanovaného protokolu může zlepšit prognózu nemocných po srdeční zástavě [11]. Další studie toto pozorování potvrdily [12–14]. Proto je zcela zásadní považovat každého pacienta po srdeční zástavě za obecně kriticky nemocného vyžadující komplexní a protokolizovanou léčbu daleko za rámec pouhé TH. Terapeutické hypotermii budou věnovány následující kapitoly. Je však potřeba zmínit, že přestože je TH účinná metoda, není samospasitelná a je třeba ji zasadit do kontextu komplexní terapeutické strategie syndromu po srdeční zástavě.

Nejsofistikovanější součástí komplexního přístupu je zajištění dostupnosti dPCI, její indikace a správné provedení. V posledních letech je vedena diskuze, jestli by všichni pacienti po OHCA měli být primárně transportováni do kardiocentra k provedení dPCI nebo je možné a správné některé nemocné transportovat do lokální nemocnice bez možnosti dPCI [15]. Ve světle dostupných důkazů je zřejmé, že tato otázka doposud nebyla zodpovězena. Naše pracovní skupina již druhým rokem realizuje nefiremní klinickou studii T-ARREST 2 (Intervention in Cardiac Arrest Patients 2). Snažíme se zodpovědět otázku, zda je možné podle dostupných informací v terénu rozhodnout, jestli bude nemocný po OHCA profitovat z transportu do kardiocentra nebo do lokální nemocnice a vypracovat třídící schéma k tomuto rozhodování. V každém případě je však jasné, že kandidáti dPCI jsou všichni nemocní s kardiální etiologií OHCA, zejména ti s akutním infarktem myokardu s elevacemi ST úseku.

Byla prokázána spojitost mezi hyperglykemií po srdeční zástavě a nepříznivým neurologickým výsledkem. Přesto by však pro vysoké riziko hypoglykemie neměl být používán koncept přísné kontroly glykemie v rozmezí 4,5 – 6,0 mmol/l. Za akceptovatelné kritérium je považováno udržování glykemie ≤ 10 mmol/l [16, 17].

U pacientů s těžkou sepsí a septickým šokem bylo prokázáno, že časné dosažení předem stanovených hemodynamických cílů (koncepte „early goal-directed therapy“) zlepšuje prognózu [18]. Je k dispozici omezené množství dat, že tento postup je prospěšný i pro nemocné po OHCA [19]. Tabulka (Tab. 1) shrnuje široce akceptované hemodynamické cíle v této klinické situaci [4].

Tabulka 1 Doporučené hemodynamické cíle pro časnou poresuscitační léčbu.

střední arteriální tlak (mm Hg)	65 – 100
systolický krevní tlak (mm Hg)	>100
centrální žilní tlak (mm Hg)	8 – 12
diuréza (ml/kg/hod.)	1
saturace centrální žilní krve (%)	>70

Kontrola normoventilace je důležitou součástí poresuscitační péče z několika důvodů. Zatímco během neodkladné resuscitace je indikovaná ventilace s FiO_2 1,0, poresuscitační období vyžaduje jinou ventilační strategii. Byla publikována řada experimentálních údajů, že hyperoxie může zhoršit neuronální ischemicko-reperfuzní poškození augmentací oxidativního stresu [20]. U nemocných s kraniocerebrálním traumatem může hyperventilace navodit vazokonstrikci mozkových cév s následnou cerebrální ischemií [21]. Hyperventilace také snižuje srdeční výdej na podkladě redukce žilního návratu zvýšením nitrohruďního tlaku [22]. Na druhou stranu, hypoventilace může vést k hypoxii a hyperkapnie může navodit acidózu a zvýšení intrakraniálního tlaku. Hyperoxie může být rovněž škodlivá. Opakovaně bylo pozorováno, že přítomnost hyperoxie v prvních 24 hodinách po neodkladné resuscitaci může být spojená se zvýšenou mortalitou [23]. Proto je pro terapii PACS doporučeno odstranit hypoxii, ale zabránit hyperoxii a udržovat normokapnii. Toho může být dosaženo opakovanými kontrolami acidobazické rovnováhy a nastavením FiO_2 na hodnotu, která vede k saturaci arteriální krve 94 – 96% [4].

Epileptoidní křeče a/nebo myoklony se vyskytují u 10 – 40 % nemocných úspěšně resuscitovaných pro OHCA. Jejich výskyt výrazně zvyšuje spotřebu kyslíku a může zhoršit neurologické poškození [24]. Je proto doporučeno je léčit antiepileptiky po první příhodě (benzodiazepiny, fenytoin, valproová kyselina, propofol nebo barbituráty) [4]. Myorelaxace není řešením, protože odstraňuje pouze vnější projevy abnormální elektrické mozkové aktivity. Pro preventivní podávání antiepileptik doposud nemáme dostatek důkazů.

Léčba dalších komplikací, jako jsou adrenální dysfunkce, dysfunkce dalších orgánů, infekce apod. se neliší od obecných postupů u kriticky nemocných.

V dalším textu se budeme věnovat pouze problematice terapeutické hypotermie. Je však potřebné zmínit, že jakkoliv je TH účinná metoda, není samospasitelná a je nezbytné ji zasadit do kontextu komplexní terapeutické strategie syndromu po srdeční zástavě.

1.4. Protektivní mechanismy terapeutické hypotermie

Doposud byl testován neuroprotektivní efekt u stovek slibných substancí. Bohužel, nadějně základní iniciální výsledky byly vždy následovány experimentálním nebo klinickým selháním. Problém tkví pravděpodobně v tom, že ischemicko-reperfuzní poškození organismu je velmi komplexní děj, který nelze zablokovat jednou látkou ovlivňující jeden specifický metabolický proces. Na druhou stranu, hypotermie je robustní nesespecifická intervence, která simultánně ovlivňuje prakticky všechny procesy ischemicko-reperfuzního poškození.

Hypotermie redukuje intracerebrální metabolickou aktivitu o 7 % na každý 1 °C poklesu teploty mozku a redukuje celotělovou energetickou potřebu organismu [25]. Další mechanismy hypotermické neuroprotektce jsou uvedeny v Tab. 2 [26–35].

Tabulka 2 Neuroprotektivní mechanismy terapeutické hypotermie.

■ antiedematózní efekt	■ protizánětlivý efekt
- přizpůsobení průtoku krve mozkometabolickým nárokům	- suprese tvorby matrixových metaloproteináz
- snížení vaskulární permeability	- snížení hladiny intracelulárního vápníku
- stabilizace hematoencefalické bariéry	- suprese indukibilní NO syntetázy
■ protekce neuronu	- suprese produkce interleukinu 6
- ochrana DNA před oxidativním stresem	- snížení tvorby kyslíkových radikálů
- stabilizace buněčné membrány	- suprese aktivace neutrofilů a mikroglíí
- prevence mitochondriální dysfunkce	■ suprese cerebrálního metabolismu
■ antiapoptotický efekt	- inhibice excesivního vyplavení glutamátu
- inhibice aktivace kaspáz	- snížení spotřeby kyslíku a glukózy
- prevence vyplavení cytochromu c	- potlačení fenoménu „thermo-pooling“

1.5. Základní klinické studie

Přestože myšlenka neuroprotektce po srdeční zástavě snížením tělesné teploty není nová, implementaci této metody do klinické praxe umožnily dvě randomizované multicentrické klinické studie publikované v *New England Journal of Medicine* v roce 2002. Protokol obou klinických studií byl velmi podobný a přestože probíhaly zcela nezávisle, autoři dosáhli podobné výsledky výrazně podporující ochlazování po srdeční zástavě (Tab. 3).

Do klinické studie *The European Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA)* [36] 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.* [37] bylo zařazeno 77 nemocných úspěšně resuscitovaných pro fibrilaci komor. Pacienti byli následně randomizováni k ochlazení na 32 – 34 °C v trvání 12 hodin. Jak je uvedeno v tabulce (Tab. 2), použití TH bylo spojeno s vyšší pravděpodobností dosažení příznivého neurologického výsledku při propuštění z nemocnice.

Tabulka 3 Výsledky úvodních randomizovaných klinických studií.

	TH SKUPINA (%)	KONVENČNÍ LÉČBA BEZ TH (%)	RELATIVNÍ RIZIKO	P
příznivý neurologický nález při propuštění z nemocnice				
HACA Study Group Trial	53	36	1,50	0,006
Bernard et al.	49	26	1,75	0,052
příznivý neurologický nález po 6 měsících				
HACA Study Group Trial	52	36	1,44	0,009

TH...terapeutická hypotermie

1.6. Indikace a kontraindikace terapeutické hypotermie

Podle českých doporučení pro používání terapeutické hypotermie je TH indikovaná u dospělých pacientů s 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 [38].

Zatímco nejsilnější evidence platí pro použití TH u nemocných s OHCA s defibrilovatelným iniciálním rytmem, podpora indikace TH u nemocných se srdeční zástavou v nemocnici, s nedefibrilovatelným iniciálním rytmem a u dětí je méně jednoznačná. Nikoliv však na základě negativních výsledků klinických studií, ale pro absenci velkých randomizovaných klinických studií. Převažuje ale názor, že dostupná klinická data, experimentální výsledky, patofyziologický mechanismus vzniku syndromu po srdeční zástavě a mechanismus působení TH podporují používání TH u těchto skupin nemocných [39–44].

Akceptovatelná doba od ROSC, do které ještě má smysl zahájit TH nebyla doposud přesně stanovena. V Bernardově studii byl průměrný čas od ROSC do dosažení cílové terapeutické TT 8 hodin [37].

Překvapivě doposud nebyly publikovány žádné jednoznačné kontraindikace metody. Poslední doporučení Evropské resuscitační rady pouze uvádí, že obecné, ale ne vždy absolutní kontraindikace jsou závažná systémová infekce, rozvinuté multiorgánové selhání a preexistující koagulopatie [17]. Systematický přehled kontraindikací shrnují česká doporučení pro používání terapeutické hypotermie v nemocnici a v přednemocniční neodkladné péči (Tab. 4) [38, 45]. Některé kontraindikace zahájení TH v přednemocniční neodkladné péči neznamenají absolutní kontraindikaci TH. Po vyřešení problému je možné zahájit TH v nemocnici.

Tabulka 4 Kontraindikace terapeutické hypotermie.

OBEČNÉ KONTRAIĐIKACE TERAPEUTICKÉ HYPOTERMIE
■ rozvinuté multiorgánové selhávání
■ preexistující koagulopatie
■ závažná systémová infekce
■ závažné aktivní krvácení
■ pacient při vědomí po krátké neodkladné resuscitaci
■ status neresuscitovat a/nebo neintubovat
■ bezvědomí jiné etiologie než srdeční zástava
■ šok definovaný jako hypotenze rezistentní na volumexpanzi a/nebo vazopresory a/nebo mechanickou srdeční podporu
■ srdeční zástava vzniklá následkem úrazu a/nebo krvácení
■ preexistující akcidentální hypotermie <34 °C
■ recidivující maligní komorové tachyarytmie nereagující na léčbu
KONTRAIĐIKACE ZAHÁJENÍ TERAPEUTICKÉ HYPOTERMIE V PŘEDNEMOCNIČNÍ NEODKLADNÉ PÉČI
■ plicní edém v případě plánovaného nitrožilního ochlazování ledovým roztokem
■ bradyarytmie vyžadující transkutánní kardiostimulaci

K indikacím a kontraindikacím TH je dobré zmínit následující poznámky:

- Indukce TH v průběhu neodkladné resuscitace (před ROSC) není v rutinní péči doporučena [46].
- Nekardiální příčiny srdeční zástavy (např. utonutí, udušení, oběšení) nejsou kontraindikací TH [47].
- U nemocných s akutním infarktem myokardu a elevacemi ST úseku je součástí léčby dPCI [48].
- Podání standardní antiagregační, antikoagulační nebo trombolytické léčby ani pravděpodobnost následné nemocniční trombolytické léčby není kontraindikací TH [17].

1.7. Ochlazovací metody

Přehled klinicky využívaných a experimentálních ochlazovacích metod je uveden v tabulce (Tab. 5). Za základní klasifikační přístup jsme zvolili rozdělení na metody vedoucí primárně k celotělovému ochlazení a na metody určené k primárnímu selektivnímu ochlazení hlavy a mozku. Selektivní metody je u dospělých nutné považovat za doplňkové, protože po srdeční zástavě je třeba potlačit celotělovou ischemicko-reperfuzní reakci.

Tabulka 5 Dostupné ochlazovací metody.

METODA	STRUČNÁ CHARAKTERISTIKA METODY
CELOTĚLOVÉ OCHLAZOVACÍ METODY	
■ povrchové ochlazování	jednoduchá metoda s širokým spektrem modifikací
■ rychlá intravenózní aplikace chladného krystaloidního roztoku	jednoduchá a používaná metoda vhodná pro přednemocniční neodkladnou péči
■ výplach žaludku a/nebo močového měchýře ledovým roztokem	relativně často používaná doplňková metoda s minimální evidencí bezpečnosti a účinnosti
■ výplach peritonea ledovým roztokem	rychlá metoda, pouze experimentální data
■ endovaskulární katéetrové chlazení	velmi účinná a bezpečná metoda zejména na spolehlivé udržování terapeutického rozmezí
■ chlazení pomocí mimotělního oběhu	málo používaná metoda, pouze na specializovaných pracovištích
■ velkoobjemové podání krystaloidního roztoku do aorty	ultrarychlá metoda, testovaná pro postup odložené resuscitace
■ farmakologické ochlazování	s dostupnými farmaky nelze, perspektivní je analog neurotensinu
■ likvidní ventilace	velmi rychlá metoda, ventilace chladným perfluorokarbonovým roztokem, pouze experimentální data
METODY PRO SELEKTIVNÍ OCHLAZOVÁNÍ MOZKU	
■ femoro-karotický bypass	účinná, ale velmi invazivní metoda použita pouze v experimentu
■ intranazální ochlazování	nová a jednoduchá metoda vhodná pro přednemocniční použití
■ chladičí helma nebo čepice	nová a jednoduchá metoda vhodná pro přednemocniční použití

1.7.1. Povrchové ochlazování

Povrchové ochlazování je jednoduchá a technicky prověřená metoda. V roce 2007 ji v České republice používalo 96 % všech jednotek intenzivní péče používajících TH v akutní poremuscitační péči [49]. Byla též hlavním ochlazovacím postupem v klíčových randomizovaných klinických studiích [36, 37]. K povrchovému ochlazování je možné využít široké spektrum prostředků.

Nejjednodušší a nejpoužívanější je ochlazování pacienta prostými ledovými obklady. Ochlazovací rychlost je nízká, přibližně 0,3 – 0,8 °C/60 min. [50]. Ekvilibrizace ochlazeného povrchu těla a centrálních kompartmentů může být nekonstantní a není možná zpětnovazebná regulace. Důsledkem je velmi častý výskyt fenoménu nadměrného ochlazení, tedy poklesu TT pod 32 °C (u 41 – 63 % nemocných). Některé analýzy menších souborů naznačují, že tento fenomén může být spojen s horší prognózou pacientů [51]. Není jasné, zda prognózu zhoršuje přímo nadměrné ochlazení, zda je tento jev pouze markerem primárně horší prognózy pacientů nebo jde o náhodnou asociaci. Přesto je tento problém nutné brát v úvahu a na zachování správného terapeutického rozmezí TT klást velký důraz. Je také nutné zabránit přímému kontaktu ledových obkladů s kůží a eliminovat riziko omrzlin. Metoda je potenciálně použitelná nejen v nemocnici, ale i v přednemocniční neodkladné péči. Nevýhodou pro přednemocniční použití je ale pomalá ochlazovací rychlost a prostorové požadavky (velký chladicí box).

Na pacienta je také možné aplikovat proud chladného vzduchu. Jde o postup bez publikované evidence účinnosti a bezpečnosti.

Sofistikovanější je využití matracových termoregulačních systémů s cirkulací vzduchu nebo vody. Zatímco vzduchové systémy nejsou účinnější než ochlazování ledovými obklady, vodní technologie jsou ve všech směrech výhodnější. Ochlazovací rychlost je přibližně 1,33 °C/60 min. a automatická zpětná vazba snižuje výskyt nadměrného ochlazení o 30 % (Obr. 2) [50].

Na trhu je také k dispozici systém gelových obkladů na bázi perflorokarbonu s vysokou tepelnou vodivostí a s referovanou ochlazovací rychlostí až 1,2 °C/30 min. [51].

Obrázek 2 Matracový ochlazovací systém s cirkulací vody.



Z databáze Kardiologického oddělení Krajské nemocnice Liberec, a.s. (s laskavým svolením MUDr. P. Telekese).

1.7.2. Rychlá intravenózní aplikace chladného krystaloidního roztoku

Rychlá intravenózní aplikace chladného krystaloidního roztoku (RIVAK) o teplotě 4 °C v dávce 30 ml/kg během 20 – 30 minut do periferní žíly může snížit TT přibližně o 1,1 – 2,5 °C. Při použití v přednemocniční neodkladné péči dosáhneme asi u 25 – 50% nemocných cílovou TT <34 °C ještě před předáním pacienta v nemocnici [46, 52–58]. Bylo publikováno několik klinických studií s RIVAK testujících technickou účinnost a bezpečnost metody. Výsledky jsou shrnuty v tabulce (Tab. 6). Přes metodologickou heterogenitu z nich vyplývá, že postup je velmi bezpečný. Plicní edém byl pozorován pouze u 1 % nemocných. Nebyly identifikovány žádné klinicky relevantní změny elektrolytů, acidobazické rovnováhy a oxygenace, krevního obrazu či koagulačních parametrů [53–55]. Nedošlo k významným změnám plnicích tlaků levé a pravé komory a nebyla pozorována změna ejekční frakce levé komory [55]. Metoda byla srovnatelně efektivní při použití v nemocnici i v přednemocniční neodkladné péči. Je vhodná k rychlému ochlazení, nicméně i přes opakované následné aplikace chladného roztoku RIVAK selhává v dlouhodobém udržení terapeutické teploty [54]. Proto je velmi důležité ihned po předání pacienta na cílové pracoviště navázat další ochlazovací metodou.

Účinnější než aplikace krystaloidního roztoku může být podání ledové tříště sestávající z mikročástic ledu a fyziologického roztoku. Tento postup byl však testován zatím pouze ve zvířecím experimentu a zkoumaný roztok na trhu není k dispozici [59].

Tabulka 6 Přehled klinických studií testujících ochlazování metodou RIVAK.

TERAPEUTICKÁ HYPOTERMIE INDUKOVANÁ PO ROSC					
N	STUDIE	DÁVKA	OCHLAZOVACÍ ÚČINNOST	CPC 1 NEBO 2	CITACE
125	RCT	500-2000 ml FR	pokles TT o $1,1 \pm 1,0^\circ\text{C}$ ($p < 0,001$)	TH skupina: 33% kontrolní skupina: 29%	[52]
13	nonRCT	30 ml/kg RR	pokles TT z $35,8$ na $34,0^\circ\text{C}$	31%	[56]
37	RCT	27 ml/kg FR	pokles TT o $1,5 \pm 0,8$ ($p < 0,001$)	TH skupina: 42% kontrolní skupina: 44%	[60]
99	nonRCT	chladný FR	TT $< 35^\circ\text{C}$ při přijetí u 41%	-	[61]
163	RCT	1500 ml HR	pokles TT o $1,4^\circ\text{C}$ ($p < 0,001$)	TH skupina: 12 % kontrolní skupina: 9%	[62]
234	RCT	1900 ml RR	pokles TT o $0,8^\circ\text{C}$ ($p < 0,001$)	TH skupina: 47,5 % kontrolní skupina: 52,5%	[63]
TERAPEUTICKÁ HYPOTERMIE INDUKOVANÁ BĚHEM SRDEČNÍ ZÁSTAVY					
N	STUDIE	DÁVKA	OCHLAZOVACÍ ÚČINNOST	CPC 1 NEBO 2	CITACE
5	nonRCT	14 ml/kg RR	pokles TT o $2,5^\circ\text{C}$	0%	[57]
33	nonRCT	2000 ml FR	pokles TT o $2,1 \pm 0,3^\circ\text{C}$	9%	[64]

N...počet pacientů, RCT...randomizovaná klinická studie, FR...fyziologický roztok, RR...Ringerův laktátový roztok, HR...Hartmannův roztok, TT...tělesná teplota, CPC...cerebral performance category (skóre 1 nebo 2 znamená příznivý neurologický výsledek), TH...terapeutická hypotermie

1.7.3. Velkoobjemové podání krystaloidního roztoku do aorty

V rámci dlouholetého výzkumu metodiky oddálené resuscitace (Sustained Resuscitation, Emergency Preservation Resuscitation) byla vyvinuta velmi rychlá ochlazovací technika. Je plánovaná zejména pro použití v přednemocniční neodkladné péči u pacientů s traumatickou srdeční zástavou s hemoragickým šokem. Principem je zavedení balónkového katétru do sestupné aorty s aplikací ledového krystaloidního roztoku v dávce až 100 ml/kg do kompartmentu mezi aortální chlopní a insuflovaným balónkem, tedy do oblasti odstupu koronárních tepen a karotid. Ochlazovací rychlost je srovnatelná s kardiopulmonálním bypassesem a je možné dosáhnout hluboké hypotermie 5 – 10 °C. Metoda je zatím experimentální, na prahu klinických studií [65].

1.7.4. Výplach žaludku a / nebo močového měchýře ledovým roztokem

Výplach žaludku a / nebo močového měchýře ledovým krystaloidním roztokem je jednoduchá a poměrně často používaná doplňková ochlazovací metoda (56 % pracovišť) [49]. K dispozici je pouze minimální evidence o účinnosti a bezpečnosti. U šesti dobrovolníků v celkové anestezii opakovaný výplach močového měchýře vedl bezpečně k celotělovému ochlazení o 0,8 °C za hodinu. Výplach žaludku naopak indukoval křeče v břiše a průjem [66]. Na modelu experimentálně navozeného stresového vředu byl prokázán nepříznivý lokální efekt chladného výplachu žaludku na intenzitu poškození sliznice [67]. S vědomím malého množství informací lze tedy jako pouze doplňkovou metodu považovat pouze výplach močového měchýře ledovým roztokem.

1.7.5. Ledový výplach peritoneální dutiny

Jde o velmi účinnou metodu s ochlazovací rychlostí až 4,1°C/h [68]. Metoda je ale poměrně invazivní a při dostupnosti jiných ochlazovacích metod ji nepovažujeme za první volbu.

1.7.6. Endovaskulární katérové ochlazování

Principem endovaskulárního katérového ochlazování (EKO) je speciální katétr zavedený do dolní duté žíly, ve kterém prostřednictvím extrakorporální regulační jednotky cirkuluje chladný fyziologický roztok bez přímého kontaktu s krví (Obr. 3).

Obrázek 3 Endovaskulární katérový ochlazovací systém.



Levá část obrázku ilustrující reálné připojení zapůjčena z databáze Kardiologického oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha (s laskavým svolením doc. MUDr. P. Ošťádal, Ph.D.).

Použití EKO bylo publikováno v řadě indikací, jak jsou léčba hypertermie a udržování normotermie u kriticky nemocných, při indukci TH u pacientů s kraniocerebrálním traumatem, s cévní mozkovou příhodou, s akutním infarktem myokardu, při navození TH v rámci prevence kontrastové nefropatie a také opakovaně při indukci TH po srdeční zástavě [5, 69, 70]. Tabulka (Tab. 7) nabízí přehled klinických studií hodnotících technickou a klinickou účinnost EKO u této skupiny nemocných. Nepřímo potvrzují již dokumentovanou klinickou účinnost TH a zároveň poukazují na některá specifika metody [39, 53, 71–73]. Všichni autoři pozorovali nízký anebo obvyklý výskyt krvácivých, infekčních a oběhových komplikací charakteristických pro nemocné po srdeční zástavě. Metoda má i svoje limity. Pichon et al. udržovali TH po dobu 36 hod a přes dlouhou řízenou ohřívací fázi (vzestup TT o 0,3 °C/hod.) pozorovali následnou hypertermii až u 74 % pacientů [74]. Wolffovi et al. se u 22 % nemocných nepodařilo metodou EKO dosáhnout cílové TT 33 °C [72].

Tabulka 7 Klinické studie hodnotících účinnost EKO u nemocných po srdeční zástavě.

N	TYP STUDIE	OCHLAZOVACÍ ÚČINNOST	CPC 1 NEBO 2	CITACE
1038	retrospektivní srovnávací	ochlazovací rychlost 1,2°C/h u 97 nemocných s EKO	53% u EKO, 34% bez TH, p<0,001	[39]
40	retrospektivní observační	33°C dosaženo za 187±119 min	33%	[74]
13	retrospektivní observační	ochlazovací rychlost 0,8±0,3°C/h	38,5%	[71]
49	prospektivní observační	33°C dosaženo za 260 min	57%	[75]
26	prospektivní observační	-	50%	[53]
587	prospektivní srovnávací	ochlazovací rychlost EKO 1,1°C/h, jiné metody 1,3°C/h	45% u EKO	[73]

EKO...endovaskulární katérové ochlazování, TH...terapeutická hypotermie, CPC...Cerebral Performance Category

Arrich et al. analyzovali rozsáhlý registr ERC HACA-R (European Resuscitation Council Hypothermia After Cardiac Arrest Registry) [73]. Celkem hodnotili 587 nemocných z 19 center v západní Evropě. 125 pacientů bylo léčeno normotermií (skupina A) a 462 hypotermií v trvání průměrně 24,3 hodiny. Z ochlazovaných nemocných bylo 347 (59%) ošetřeno metodou EKO (skupina B), zbývající pacienti povrchovým ochlazováním a metodou RIVAK (skupina C). Ve skupině B i C byly pozorovány velmi podobné procedurální charakteristiky, pouze ve skupině C bylo ochlazování po ROSC zahájeno výrazně dříve než ve skupině B (75 vs. 150 min., $p<0,05$), ochlazovací rychlost byla mírně vyšší (1,1 vs. 1,3 °C/hod., $p<0,05$) a fáze ohřívání delší (10,5 vs. 8,5 hod., $p<0,05$). Naopak ve skupině B autoři pozorovali lepší titraci terapeutické teploty a nejnižší průměrná dosažená TT byla vyšší (32,9 vs. 32,4 °C, $p<0,05$). V celé skupině pacientů léčených TH byl referován relativně nízký výskyt nežádoucích účinků a komplikací (krvácivé komplikace 3 %, arytmie 6 %).

Překvapením je, že arytmie byly pozorovány výrazně častěji u nemocných ochlazovaných metodou EKO (7,2 vs. 0,9 %, $p=0,01$). Předčasně byla TH ukončena u 29 pacientů (6%). Nemocní léčení TH měli vyšší šanci na přežití s příznivým neurologickým výsledkem (OR 1,41, CI 1,08 – 1,89, $p<0,05$) a použití metody zároveň nevedlo k nárůstu přežívajících pacientů s nepříznivým neurologickým výsledkem [73]. Jedním z potenciálních nežádoucích účinků ochlazování metodou EKO může být hluboká žilní trombóza. Riziko zvyšuje nejen koagulopatie a imobilizace pacientů, ale i přítomnost žilního katétru ve femorální a dolní duté žíle. Simosa et al. [76] cíleně pátrali po incidenci hluboké žilní trombózy v souvislosti s EKO u 10 nemocných léčených TH pro kranio cerebrální trauma. Zjistili výskyt až 50%. Hlavní rizikové faktory byly nízké INR a doba zavedení katétru >4 dny. Ač tyto výsledky nelze automaticky extrapolovat na nemocné po srdeční zástavě, je jasné, že prevence tromboembolických komplikací je zejména při použití EKO velmi důležitá.

Lze shrnout, že EKO je finančně relativně nákladná metoda, která po zavedení umožňuje spolehlivé udržování terapeutického rozmezí TT ve všech fázích protokolu TH a zejména nižší výskyt nadměrného ochlazení než konvenční metody. Klade nízké nároky na intervenci ošetrovatelského personálu během regulace TT. Po ukončení udržovací hypotermické fáze zajistí řízené ohřátí na normální TT a katétr je možné s výhodou ponechat i dále k udržení normotermie. Určitou nevýhodou je pomalejší ochlazovací rychlost ve srovnání s RIVAK nebo některými technikami povrchového ochlazování a ruku v ruce s invazivitou metody se pojí i riziko komplikací spojených s používáním centrálních žilních katétrů obecně.

Jako optimální se proto jeví zahájit ochlazování jinou metodou, např. RIVAK a paralelně nebo následně navázat metodou EKO.

1.7.7. Ochlazování pomocí mimotělního oběhu

K ochlazení mimotělní cirkulací krve lze použít kardiopulmonální bypass, venovenózní okruh kontinuální hemoeliminační metody doplněný o chladicí jednotku či různé jednoúčelové experimentální prototypy venovenózního okruhu [77–79]. Jedná se o velmi rychlé metody. Pomocí kardiopulmonálního bypassu lze dosáhnout cílové TT 33 °C během 2 – 3 minut. Zkušenosti po srdeční zástavě jsou převážně experimentální. Pro technickou náročnost a dostupnost alternativních ochlazovacích metod není těmto invazivním technikám v klinické medicíně věnována velká pozornost. Nagao et al. však dosáhli pozoruhodných výsledků [78]. 36 pacientů s OHCA s neúspěšnou klasickou neodkladnou resuscitací bylo napojených na emergentní kardiopulmonální bypass a intraaortální balónkovou kontrapulzaci. Někteří podstoupili urgentní selektivní koronarografii. V případě dosažení hemodynamické stability byla zahájena TH v trvání $71,0 \pm 49,0$ hod. s velmi pomalým zpětným ohříváním ($43,9 \pm 5,3$ hod.). TT byla regulovaná prostřednictvím chladicí spirály zařazené do okruhu kontinuální hemodiafiltrace. Z 23 nemocných ošetřených TH bylo dosaženo příznivého neurologického výsledku u 52 %.

1.7.8. Ochlazování pomocí umělé plicní ventilace

Plíce jsou v termoregulačním systému organismu významným výměníkem tepla. Přesto tato možnost v klinické praxi doposud není využívána. V několika experimentálních pracích bylo prokázáno, že zatímco účinnost parciální liquidní ventilace u králíků je srovnatelná s povrchovým ochlazováním, totální likvidní ventilace prostřednictvím chladného perfluorokarbonového média je velmi účinná ochlazovací metoda [80]. U králíků a prasat dosahuje ochlazovací rychlost srovnatelnou s kardiopulmonálním bypasselem. Modifikovaná forma konvenční ventilace doplněná opakovanou laváží perfluorokarbonovým roztokem u psů byla rovněž velmi účinná a vedla k poklesu tympanické TT o $3,7 \pm 0,6$ °C za 7,5 minuty [81]. Eventuálnímu klinickému využití metody prozatím brání absence humánních klinických studií, technická náročnost a dostupnost pomalejších, ale podstatně jednodušších a bezpečných postupů.

1.7.9. Systémy pro selektivní ochlazování mozku

Koncepce selektivního ochlazování mozku je rozvíjen především s cílem omezení vedlejších celotělových účinků TH. Na druhou stranu, přesvědčivá data prokazující snížení mortality jsou k dispozici jen pro celotělovou hypotermii. Celotělová TH může navíc tlumit ischemicko-reperfuční poškození i v jiných orgánových systémech než v mozku.

Na praseti s experimentální srdeční zástavou byl testován efekt femoro-karotického bypassu s extrakorporálním chlazením krve. Zjištěn byl preventivní vliv na neurologické postižení, nicméně systém pro svoji invazivitu neprošel do humánní medicíny [82].

Nejdéle jsou k praktickému využití k dispozici chladicí helmy a chladicí čepice. Jsou dobře skladovatelné a byly použity v nemocnici i v přednemocniční neodkladné péči. Hachimi-Idrissi et al. [83] randomizovali 16 nemocných resuscitovaných pro srdeční zástavu s asystolií nebo elektromechanickou disociací k navození TH metodou chladicí helmy a 14 pacientů ke standardní terapii. Cílové TT 34 °C v močovém měchýři dosáhli za medián 180 min. a tympanicky za medián 60 min. Procedura byla bezpečná a zatímco v hypotermické skupině přežili s příznivým neurologickým výsledkem 2 pacienti, v kontrolní skupině žádný. Storm et al. [84] indukovali TH v přednemocniční neodkladné péči u 20 nemocných s OHCA pomocí chladicí čepice. Do příjetí do nemocnice poklesla tympanická TT z 35,5 na 34,4 °C ($p < 0,001$). Chladicí čepice jsou využívány zejména u dětí. Pro vyšší poměr povrchu hlavy k povrchu celého těla je u dětí tato metoda efektivnější než u dospělých a indukuje i celotělovou hypotermii.

V experimentu i v randomizované klinické studii bylo testováno intranazální ochlazování mozku. Dlouhou nosní sondou je speciálním zařízením aplikován do nosohltanu inertní perfluorokarbonový sprej, který ochlazuje lokální tkáň, těsně sousedící s mozkem, na cca 4 °C. Podle experimentálních prací neochlazuje pouze mozek, ale později vede i k celotělové hypotermii [85]. V klinické randomizované studii PRINCE (Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness) bylo 193 nemocných randomizováno k běžné přednemocniční péči bez ochlazovacích pokusů nebo k intranazálnímu ochlazování již během srdeční zástavy [85]. Téměř všichni nemocní podstoupili TH v nemocnici. Vstupní tympanální TT byla v obou skupinách podobná, nicméně v intervenční skupině byla tympanální TT při předání v nemocnici výrazně nižší než v kontrolní skupině ($34,2 \pm 1,5$ °C vs. $35,5 \pm 0,9$ °C, $p = 0,001$). Procedura byla bezpečná a v ochlazovací skupině byl zjištěn trend k vyšší pravděpodobnosti dosažení příznivého neurologického výsledku (44 vs. 31 %, $p = 0,26$), týká se všech nemocných, kteří byli v obou skupinách předáni v nemocnici).

1.8. Vedlejší účinky terapeutické hypotermie

Terapeutická hypotermie může být, tak jako každá jiná léčebná metoda, doprovázená nežádoucími účinky [27, 86, 87]. Mohou být způsobené 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. Tabulka (Tab. 8) ukazuje typické vedlejší efekty terapeutické hypotermie [88].

Často je navíc 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. Postihuje 18 – 50 % nemocných. I když TH navozuje chladovou diurézu, hypovolemii, bradykardii a pokles srdečního výdeje, myokardiální dysfunkce po srdeční zástavě a perzistující základní onemocnění se mohou projevovat stejně. Zároveň bylo prokázáno, že TH nezhoršuje průběh syndromu po srdeční zástavě i za přítomnosti syndromu šoku [12].

Další časté vedlejší účinky TH jsou pneumonie, srdeční arytmie, metabolické dysbalance a křeče.

Nielsen et al. prokázali na souboru 765 nemocných, že setrvalá hyperglykemie a křeče jsou spojeny s vyšší mortalitou nemocných, zatímco jiné vedlejší účinky TH ne [88].

Randomizované klinické studie zjistily srovnatelnou incidenci všech vedlejších účinků TH s léčbou bez použití TH kromě sepse a pneumonie, pro které byl popsán trend k vyššímu výskytu u ochlazovaných pacientů [36, 37].

Výskyt nežádoucích účinků spojených s technikou ochlazování závisí na použité metodě. Povrchové ochlazování může vyvolat omrzliny, RIVAK metoda může vést k rozvoji plicního edému, EKO může být komplikováno hlubokou žilní trombózou [5]. Výskyt těchto nežádoucích účinků lze minimalizovat správným používáním TH.

Tabulka 8 Vedlejší účinky terapeutické hypotermie (podle Nielsen et al., 2009).

VEDLEJŠÍ ÚČINKY TH	ČETNOST (%)
pneumonie	40 – 50
arytmie	33
recidiva srdeční zástavy	7 – 11
metabolické dysbalance	
setrvalá hyperglykemie >8 mmol/l	37
hypokalemie <3 mmol/l	18
hypomagnezemie	18
hypofosfatémii	19
hyperamylazemie	12
křeče	24
závažné krvácení	3 – 6
sepsy	4

1.9. Protokol pro provádění terapeutické hypotermie v nemocnici

Podmínkou dosažení optimálního výsledku je správné a bezpečné provádění TH podle psaného protokolu. Indikace a kontraindikace byly diskutovány v kapitole 1.6. Protokol TH se skládá ze čtyř komponent (Obr. 4):

- ochlazovací fáze,
- udržovací fáze,
- fáze aktivního ohřívání,
- fáze kontroly normotermie.

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. Ta byla v randomizovaných klinických studiích ověřena jako účinná a doposud nebylo jednoznačně zjištěno, zda je výhodnější kratší nebo delší protokol. V každém případě by neměl být používán protokol kratší než 12 hodin. Dále je třeba se vyvarovat poklesu tělesné teploty pod 32 °C. Nadměrné ochlazení může být spojeno s horší prognózou [86]. 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. [87]. Po dosažení TT 36 °C by v následujících 48 hodinách měla být udržována normotermie. Při nekontrolovaném průběhu dochází často k hypertermii, která zhoršuje prognózu.

Obrázek 4 Protokol terapeutické hypotermie.



ROSC...návrat spontánní cirkulace

Během ochlazování je potřebná adekvátní sedace, která zabrání chladové reakci s nežádoucím svalovým třesem. U některých nemocných je během ochlazovací a/nebo udržovací fáze potřebná i myorelaxace [10]. V dalších fázích by mělo být k myorelaxaci přistupováno přísně individuálně, abychom zabránili riziku komplikací spojených s dlouhodobou myorelaxací. Po ohřátí na normální tělesnou teplotu je možné podle stavu nemocného analgosedaci vysadit a pokračovat v obvyklé intenzivní péči.

TH vyvolává metabolické změny, a to zejména hypokalemii, hypomagnezémii, hypofosfatémii, hypokalcemii a hyperglykémii [89–91]. Je potřebné časté monitorování. Zatímco magnézium a draslík suplementujeme během udržovací fáze v obvyklé míře, v případě vápníku dovolujeme permissivní hypokalcemii. Podávání kalcia totiž může zhoršit ischemicko-reperfuzní poškození. Kontrola glykemie nemá být striktní, za akceptovatelné kritérium je považováno udržování glykemie ≤ 10 mmol/l [90].

Pokles TT je fyziologicky spojený s hemodynamickými změnami. Obvyklé jsou relativní a absolutní hypovolemie, bradykardie, pokles krevního tlaku a srdečního výdeje. Uvedené hemodynamické cíle (Tab. 1) dosahujeme obvyklými metodami za použití volumexpanze, vazopresorů a inotropik a event. i mechanické srdeční podpory [45].

Profylaxe stresového vředu a hluboké žilní trombózy, péče o ústní dutinu a dýchací cesty, polohování, ventilační péče atd. podléhají stejným indikacím jako u kriticky nemocných obecně. Nebyla stanovena žádná doporučení pro časování a formu časné nutrice. Nejčastěji je zahajována po ukončení třetí fáze TH (56 %) [49].

Pro hodnocení účinnosti ochlazování je nutné správné měření TT. Při celotělovém ochlazování nás zajímá TT tepelného jádra (odpovídá i TT mozku), při selektivním ochlazování hlavy je důležité monitorování teploty blízké teplotě mozku. Tělesnou teplotu je třeba změřit před zahájením TH a pokračovat kontinuálně během celého protokolu ošetření. Tělesnou teplotu jádra nejlépe reflektuje teplota v a. pulmonalis, v močovém měchýři a tympanální teplota. Validní je i monitorování rektální a nazofaryngeální, méně vhodné je měření ezofageální. Povrchové kožní měření je zcela nespolehlivé [91, 92]. Při selektivním ochlazování mozku nejlépe odráží intracerebrální teplotu tympanická TT [93].

Klíčové zásady správného provádění TH jsou navození dostatečné sedace k potlačení chladové reakce a vyhledávání a prevence vedlejších efektů TH.

1.10. Terapeutická hypotermie u nemocných po srdeční zástavě s akutním infarktem myokardu

Akutní infarkt myokardu je nejčastější příčina srdeční zástavy. I u nemocných se srdeční zástavou platí stejný imperativ o poskytnutí urgentní reperfuze léčby co nejdříve. Může se však objevit několik otázek či nejasností:

- Co je důležitější a mělo by být preferováno – dPCI nebo TH?
- Interferuje TH s angiografickým výsledkem dPCI?
- Je možné pacientům léčeným TH podat antiagregační, antikoagulační nebo trombolytickou terapii?
- Jaký je vliv TH na funkci myokardu?

Nemocní po úspěšné neodkladné resuscitaci s akutním infarktem myokardu je nutné považovat obecně za kriticky nemocné vyžadující komplexní péči. Proto by provedení dPCI nemělo oddálit TH a naopak. Provádění obou procedur paralelně je možné a bezpečné a kardiocentra by měla provozovat TH v katetrizační laboratoři jako rutinní proceduru [94]. Běžné používané ochlazovací metody neinterferují s průběhem srdeční katetrizace. Optimální je dokonce zahájit TH v sanitce, během transportu do kardiocentra [95].

Noc et al. ukázali, že aplikace TH během dPCI neovlivňuje angiografický výsledek dPCI [96]. Několik dalších klinických studií prokázalo, že dPCI realizovaná během TH nemá vliv na výskyt krvácivých komplikací [97, 98]. Tato informace je velmi důležitá, protože závažné krvácení je silný prediktor mortality nemocných podstupujících PCI [99].

Bylo také prokázáno, že antihemostatická léčba může být použita jako součást komplexní poresuscitační péče včetně TH. Problémem je naopak redukce farmakodynamického efektu antiagregancií terapeutickou hypotermií (viz kapitola 1.11.).

Systolicko-diastolická dysfunkce myokardu po srdeční zástavě je obvyklý fenomén. Kromě omráčení myokardu srdeční zástavou sehraje svoji negativní úlohu i myokardiální ischemie v důsledku akutního zúžení nebo uzávěru koronární tepny. Experimentální i klinická data ukazují, že TH nezhoršuje myokardiální dysfunkci po srdeční zástavě [100, 101]. V případě nepříznivého průběhu syndromu po srdeční zástavě může dojít k rozvoji závažné myokardiální dysfunkce, která se projevuje šokem s kardiogenními rysy. I v takovémto případě lze TH použít a během 24 hodin léčby dochází k výraznému zlepšení hemodynamických parametrů [12, 48, 87]. Přestože si tato klinická indikace vyžaduje další

výzkum, použití TH by mělo být vždy zváženo i u oběhově nestabilních nemocných, kteří reagují na léčbu tekutinami a/nebo vazopresory a/nebo mechanickou srdeční podporou.

1.11. Farmakokinetika a farmakodynamika u nemocných léčených TH

TH obecně zpomaluje metabolické pochody a tlumí také aktivitu řady enzymů. Proto není překvapením, že TH ovlivňuje i bioeliminaci léků podávaných během poresuscitační péče. Děje se tak prostřednictvím ovlivnění průtoku krve játry, průtoku krve ledvinami, ovlivnění distribuce léků do cílových tkání a ovlivnění metabolizace léků především enzymatickým systémem cytochromu P450. Z experimentálních studií vyplývá, že při eliminaci prostřednictvím CYP450 se redukuje odbourávání farmaka o 10–20 % na každý jeden °C poklesu TT pod 37 °C [102]. Zpomalená eliminace a kumulace během TH při dávkování obvyklém u normotermických pacientů byla prokázána pro midazolam, propofol, fentanyl, vecuronium a propranolol [102–105]. Naopak, pro kyselinu acetylosalicylovou bylo dokumentováno, že neaugmentuje hypotermií navozenou trombocytopenii a antiagregační efekt klopidoogrelu je výrazně snížený během TH [106]. Proto bychom měli při dávkování léků v poresuscitační péči zvážit i tento důležitý aspekt.

1.12. Stanovení prognózy po neodkladné resuscitaci u nemocných léčených TH

Stanovení neurologické prognózy je součástí poresuscitační péče.

Ke klasifikaci závažnosti neurologického a neurpsychického výsledku po srdeční zástavě se nejčastěji používá skórovací systém Cerebral Performance Category (CPC). Stav nemocného se klasifikuje na stupnici od 1 do 5. Skóre 1 znamená optimální výsledek bez neurologického deficitu, skóre 2 popisuje stav s mírnou mozkovou dysfunkcí, kdy je nemocný schopen samostatně vykonávat běžné denní aktivity a je schopen práce v chráněném prostředí, skóre 3 označuje těžkou neurologickou dysfunkci, pacient je při vědomí, ale vyžaduje asistenci v běžných denních aktivitách a závažnost kolísá od ambulantní péče až po těžké poškození s nutností ústavní péče, skóre 4 znamená vegetativní stav a skóre 5 označuje mozkovou smrt [107]. Nález CPC 1 nebo 2 je považován za příznivý neurologický výsledek.

U nemocných neléčených terapeutickou hypotermií hraje hlavní roli klinické neurologické vyšetření a neurofyziologické testování prováděné 72 hodin od srdeční zástavy. Podmínkou je odeznění interferujících faktorů, jako jsou např. analgosedace, myorelaxace, šok, endokrinní dysfunkce apod. Přítomnost myoklonů, absence pupilárního a korneálního

reflexu, absence motorické odpovědi a bilaterální absence časné kortikální odpovědi při somatosenzorických evokovaných potenciálech (komponenta N20) po 72 hodinách predikují špatný neurologický výsledek, resp. smrt mozku [108–111].

Léčba TH je jeden z výrazných interferujících faktorů, může způsobit prolongované zotavení neurologických funkcí a zároveň tato metoda mění prognózu jako takovou. Uvedená kritéria proto nelze beze zbytku aplikovat. Je třeba mít na paměti, že pokud má stanovení prognózy rozhodnout o dalším léčebném postupu, je třeba, aby prediktivní hodnota nepříznivého neurologického výsledku byla u použitých parametrů stoprocentní. Zobrazovací a biochemické metody tuto jistotu nedávají [110]. Klíčové jsou opět klinické neurologické vyšetření a neurofyziologické testování. Za spolehlivé prediktory nepříznivého neurologického výsledku jsou považovány:

- absence pupilárního a korneálního reflexu po ≥ 72 hodinách,
- absence kortikální odpovědi při testování somatosenzorických evokovaných potenciálů po ≥ 72 hodinách a
- pravděpodobně hodnota bispektrálního indexu rovná nule po ≥ 24 hodinách [111–113].

Z uvedeného je zjevné, že hodnotit prognózu nemocných po srdeční zástavě léčených TH má smysl nejdříve po 72 hodinách od ROSC a v každém případě až po odeznění hypotermie. Na rozdíl od konvenční léčby bez TH ztrácí spolehlivou výpovědní hodnotu testování motorické odpovědi a přítomnost myoklonů v prvních 72 hodinách [111].

1.13. Přednemocniční terapeutická hypotermie po srdeční zástavě

V doporučeních Evropské resuscitační rady 2005 je uvedeno, že cílová terapeutická teplota by při zamýšlené léčbě TH měla být dosažena co nejdříve [4, 114]. Podstatou názoru je jednoduchý předpoklad. Pokud chceme ovlivnit ischemicko-reperfuzní poškození v samém počátku, je třeba začít ochlazovat co nejdříve. 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 vytížen samotným procesem neodkladné resuscitace, časné stabilizace po ROSC a rozhodováním o směrování 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.

1.13.1. Experimentální evidence pro účinnosti PTH

Abella a Kuboyama v experimentu na myších a psech prokázali, že čím dříve je zahájeno ochlazování, tím menší je morfologické poškození mozku. Nejlepší výsledek byl pozorován při zahájení TH již během experimentální srdeční zástavy [115, 116]. Výsledky experimentu byly mnohokrát reprodukovány.

1.13.2. Klinická evidence PTH

Byla provedena řada klinických studií ověřujících především technickou proveditelnost PTH. Ve většině z nich byla testována ochlazovací metoda RIVAK a ve většině z nich bylo ochlazování zahájeno po ROSC. Souhrn výsledků je uveden v tabulce (Tab. 6). Některé z klinických studií byly randomizované a všechny měly velmi podobný design. V intervenční skupině bylo nemocným ještě v terénu co nejrychleji podáno předem určené množství 4 °C chladného krystaloidního roztoku v dávce 15 – 30 ml/kg. Sledován byl navozený přednemocniční pokles TT a vliv PTH na prognózu ve srovnání s kontrolní skupinou, ve které nebyly použity žádné ochlazovací pokusy. Vesměs byla prokázána dobrá ochlazovací účinnost, ale bez jednoznačného vlivu na prognózu a neurologický výsledek neodkladné resuscitace.

Kromě metody RIVAK bylo v přednemocniční neodkladné péči testováno i intranazální ochlazování a ochlazování pomocí chladící čepice [84, 85].

1.13.3. Indikace a kontraindikace PTH

Pro PTH platí obecné indikace a kontraindikace TH (Tab. 4). Je třeba k nim přistupovat s vědomím, že přednemocniční kontraindikace neznamená kontraindikaci metody jako takové, pouze kontraindikaci v přednemocniční neodkladné péči. Například u pacientů s bradykardií vyžadující kardiostimulaci je prioritou zajistit vitální funkce a bezpečný transport do nemocnice. V přednemocniční fázi ochlazování nezačínáme, ale po zajištění dočasné transvenózní kardiostimulace v nemocnici je možné TH zahájit. V případě plicního

edému nepoužijeme v terénu metodu RIVAK, ale je možné v nemocnici použít jinou ochlazovací metodu.

Navíc je třeba v přednemocniční neodkladné péči respektovat uvedená doporučení [38]:

- Indukce TH v průběhu neodkladné resuscitace (před ROSC) není doporučena a je prozatím akceptovatelná pouze v rámci klinických studií.
- Nekardiální příčiny OHCA (např. utonutí, udušení, oběšení) nejsou kontraindikací TH pokud nesplňují kritéria obecných kontraindikací.
- Podmínkou indukce PTH je existence lokálního léčebného protokolu zdravotnické záchranné služby pro použití PTH.
- Podmínkou indukce PTH je zajištění kontinuity léčby ve zdravotnickém zařízení a směřování nemocných výhradně do zdravotnických zařízení schopných pokračovat v léčbě.
- PTH může být zahájena i v průběhu sekundárního transportu nemocného po OHCA z nemocnice bez možnosti použití TH do vyššího centra.
- U nemocných s OHCA pro akutní infarkt myokardu s elevacemi ST úseku je nedílnou součástí léčby d-PCI. U všech nemocných po ROSC je proto nutné již v terénu zaznamenat dvanáctisvodové EKG. Primární transport nemocných k d-PCI nesmí být oddálen indukcí TH, ale není žádnou překážkou k přednemocničnímu použití metody.

1.13.4. Ochlazovací metody vhodné pro indukci PTH

Pro navození PTH byla dosud ověřena účinnost a bezpečnost níže uvedených metod. Cílem je snížit TT do předání v nemocnici na hodnotu <34 °C.

RIVAK je první volbou pro použití PTH. Vyžaduje ve vybavení sanity aktivní chladicí box, minimálně 2500 ml krystaloidního roztoku udržovaného o teplotě 4 °C (Obr. 5) a sadu periferních žilních kanyl (velikost 14 – 18G).

Povrchové ochlazování firemně vyráběnými systémy je finančně nákladnější [51]. Po obnažení je nemocný pokryt pasivními ochlazovacími obklady.

Intranazální ochlazování. K použití je potřebný ochlazovací modul, tlaková kyslíková nebo vzduchová bomba, perflorokarbonové ochlazovací médium a speciální nazální aplikátor. Metoda vyžaduje časté měření tympanální teploty i během transportu, aby nedošlo k nadměrnému ochlazení mozku.

Obrázek 5 Transportní lednice v sanitce naplněná chladným fyziologickým roztokem.



1.13.5. Monitorování vitálních funkcí a měření tělesné teploty

Monitorování nemocného v průběhu TH se neliší od standardní monitorace nemocných po OHCA v přednemocniční neodkladné péči. Monitorujeme kontinuálně EKG, tepovou frekvenci, periferní saturaci O₂ a koncentraci CO₂ ve vydechovaném vzduchu, intermitentně krevní tlak. Doporučeno je měření tympanální teploty (alternativně měření teploty nazofaryngeální, ezofageální, rektální nebo v močovém měchýři).

1.13.6. Další podpůrná léčba během PTH

Oběhová nestabilita se vyskytuje u většiny nemocných po ROSC. K zajištění dostatečné tkáňové perfuze a oxygenace je doporučena léčba objemovými náhradami a/nebo katecholaminami s cílem udržet střední arteriální tlak 65 – 100 mm Hg a tepovou frekvenci ≥ 60 /min. Cílem umělé plicní ventilace je dosažení normoventilace (hyper- i hypoventilace je škodlivá) a periferní saturace O₂ 94 – 96 %. Během ochlazování je indikovaná hluboká analgosedace a myorelaxace a aplikace MgSO₄ v bolusové dávce 1 – 2 g [38].

1.13.7. Komplikace a nežádoucí účinky

Při použití RIVAK může dojít k rozvoji plicního edému, riziko je však velmi nízké. Při použití povrchových metod ochlazování je nutná prevence vzniku omrzlin. Další komplikace a nežádoucí účinky uvedené v předchozí kapitole se rozvíjí až za 1 – 3 hodiny od zahájení ochlazování, tedy v době, kdy je již obvykle pacient předán do zdravotnického zařízení [38].

1.13.8. Indikace k předčasnému ukončení PTH

Mezi indikace předčasného ukončení patří [38]:

- recidivující srdeční zástava,
- závažné dysrytmie nereagující na terapii,
- klinicky významná hypotenze nereagující na podání tekutin a/nebo katecholaminů,
- rozvoj závažných krvácivých komplikací a
- rozvoj plicního edému při použití RIVAK.

1.14. Alternativní termoregulační strategie

Kromě TH indukované po ROSC jsou u nemocných se srdeční zástavou diskutovány další tři termoregulační strategie:

- zahájení TH během srdeční zástavy,
- princip oddálené resuscitace a
- kontrola normotermie.

Z experimentů vyplývá, že zahájení TH během experimentální srdeční zástavy přináší lepší výsledky než TH po ROSC [115, 116]. Tato koncepce byla testována i v několika klinických studiích. V klinické studii PRINCE bylo použito intranazální ochlazování, byla prokázána proveditelnost a bezpečnost postupu a byl zaznamenán trend ke zlepšení prognózy [85].

Oddálená resuscitace je nový přístup k ošetření osob s traumatickou srdeční zástavou na podkladě krvácení. Postup je následující: neprovádí se neodkladná resuscitace, ale insuflací velkého množství ledového krystaloidního roztoku do aorty se rychle navodí hluboká hypotermie. Pacient je následně transportován do nemocnice k ošetření zdroje krvácení a následně oddálené resuscitaci připojením na kardiopulmonální bypass. Metoda prokázala slibné výsledky v experimentu na psech a je na prahu klinických studií [65].

Princip kontroly normotermie je jednoduchý. Vychází z předpokladu, že u většiny nemocných s syndromu po srdeční zástavě se rozvíjí horečka a neuroprotektivně by mohla fungovat již normotermie. Na ověření této hypotézy si ale musíme počkat na výsledek klinické studie [117].

1.15. Závěr

Co nejrychlejší navození terapeutické hypotermie o tělesné teplotě 32 – 34 °C na dobu 12 – 24 hodin u nemocných úspěšně resuscitovaných pro srdeční zástavu zlepšuje neurologický výsledek a pravděpodobně snižuje mortalitu. V současnosti by TH měla být v armamentáriu každé jednotky intenzivní péče, která poskytuje časnou poresuscitační péči. K dispozici je několik ochlazovacích metod s různou finanční náročností. Optimální prospěch z TH však lze očekávat pouze v případě, když je součástí komplexní poresuscitační péče, která obsahuje i další procedury, zejména urgentní koronární revaskularizaci. V posledních letech se v České republice rozvíjí koncepce přednemocniční TH, který umožňuje zahájit ochlazování v řádu minut po ROSC.

2. CÍLE A HYPOTÉZY

2.1. Cíle

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.

2.2. Pracovní hypotézy

1. Implementace terapeutické hypotermie do přednemocničního ošetření pacientů úspěšně resuscitovaných pro OHCA v podmínkách České republiky vede k poklesu tělesné teploty během přednemocničního ošetření.
2. Implementace terapeutické hypotermie do přednemocničního ošetření pacientů úspěšně resuscitovaných pro OHCA v podmínkách České republiky nemá negativní vliv na jejich prognózu.
3. Současnou metodiku ochlazování nitrožilní aplikací chladného infuzního roztoku lze dále optimalizovat.

3. KLINICKÁ A EXPERIMENTÁLNÍ STUDIE

Poměrně široce přijaté výše uvedené hypotézy jsme se v rámci naší pracovní skupiny PRE-COOL (Pre-Hospital Cooling in Cardiac Arrest Patients) rozhodli otestovat sérií tří studií.

- Klinická studie PRE-COOL.
- Experimentální technická studie PRE-COOL 3: Optimal Regimen.
- Experimentální studie PRE-COOL 4: Comparison of Cold Crystalloid and Colloid Infusions.

3.1. Klinická studie PRE-COOL

3.1.1. Metodika a soubor nemocných

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 soulasu s Helsinskou deklarací a její provedení bylo schváleno etickou komisí, Společností urgentní medicíny a medicíny katastrof, Českou společností intenzivní medicíny a Českou společností anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny. Vzhledem k tomu, že se jednalo o nerandomizovanou studii, ve které nebyl testován žádný experimentální lék či principiálně nová terapeutická procedura (pouze nemocniční metoda převedená do přednemocničního), nebyl požadován podpis informovaného souhlasu. 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 seps a septický šok,
- gravidita,
- status „neresuscitovat“ nebo „neintubovat“.

Neodkladná resuscitace byla prováděna v soulasu s tehdy platným Doporučením pro rozšířenou neodkladnou resuscitaci Evropské resuscitační rady [114]. Po ROSC byly zhodnoceny vitální funkce protokolem ABCDE včetně dvanáctisvodového EKG, zařazovací a vyřazovací kritéria a byla změřena tělesná teplota [118]. Po zařazení do studie byla nemocným zavedena další periferní žilní kanylka a byla jim nitrožilně 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. Během transportu byl každý pacient monitorován podle běžných zvyklostí u nemocných po srdeční zástavě (kontinuální EKG, srdeční frekvence, periferní saturace O₂). Při příjezdu do cílové nemocnice byly znovu zhodnoceny vitální funkce stejně jako před zahájením ochlazování. 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 [11].

Chladný fyziologický roztok byl v sanitkách skladován v transportních lednicích v balení po 250 nebo 500 ml. Tělesná teplota byla měřena tympanálně, každé měření bylo opakováno třikrát a v další analýze byl použit jejich průměr. Během transportu byli pacienti udržováni v hluboké analgosedaci pomocí kontinuální infuze midazolamu a fentanylu a v myorelaxaci pipekuroniem. V případě potřeby byla zavedena hemodynamická podpora kontinuální infuzí noradrenalinu nebo dopaminu.

Všechna rozhodnutí ohledně přednemocniční diagnostiky a léčby byla učiněna pouze zasahujícím lékařem.

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. Všichni podstoupili stejnou

standardní přednemocniční a nemocniční terapii jako v TH skupině kromě PTH. Nemocniční TH byla indikovaná přijímajícím lékařem podle obvyklých kritérií [114].

Všechny informace o proběhlé neodkladné resuscitaci a poresuscitační péči byly zaznamenávány podle Utsteinského protokolu [107]. Klasifikace typů a příčin OHCA byla realizována podle doporučení Evropské rady pro resuscitaci [114, 119, 120].

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, nesetrválá 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 [107].

3.1.2. Statistická analýza

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. Data jsme analyzovali programem Microsoft Excel 2007 (Microsoft, Redmond, WA, USA) a JMP 3.2 statistical software (SAS Institute, Cary, NC, USA). Za statisticky významnou byla považovaná hodnota $p < 0,05$.

3.1.3. Výsledky

3.1.3.1. Základní charakteristika souboru a demografické údaje

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 tabulce (Tab. 9) je uveden přehled demografických údajů zařazených pacientů, další tabulka (Tab. 10) nabízí souhrn okolností charakterizujících srdeční zástavu a proces neodkladné resuscitace. V TH skupině byla významně více nemocným poskytnuta laická resuscitace.

Tabulka 9 Základní charakteristiky souboru.

	TH SKUPINA (průměr ± SD)	KONTROLNÍ SKUPINA (průměr ± SD)	P
počet nemocných (n)	40	40	
věk (roky)	61,4±18,1	61,3±17,3	0,975
muži (n / %)	34 / 85,0	29 / 72,5	0,274
tělesná hmotnost (kg)	83,6±17,0	81,3±18,1	0,571
arteriální hypertenze (n / %)	24 / 60,0	23 / 57,5	0,820
diabetes mellitus (n / %)	13 / 32,5	10 / 25,0	0,459
aktivní kuřáci (n / %)	15 / 37,5	14 / 35,0	1,000
hyperlipoproteinemie (n / %)	12 / 30,0	10 / 25,0	0,616
infarkt myokardu v anamnéze (n / %)	17 / 42,5	13 / 32,5	0,356
PCI a/nebo CABG v anamnéze (n / %)	10 / 25,0	8 / 20,0	0,592
chronické srdeční selhání (n / %)	10 / 25,0	12 / 30,0	0,616
významné onemocnění srdeční chlopně (n / %)	4 / 10,0	5 / 12,5	0,723
onemocnění periferních tepen (n / %)	5 / 12,5	7 / 17,5	0,754
chronická renální insuficience (n / %)	7 / 17,5	2 / 5,0	0,077
chronické onemocnění plic (n / %)	9 / 22,5	10 / 25,0	0,793
endokrinní onemocnění v anamnéze (n / %)	2 / 5,0	2 / 5,0	1,000
anamnéza duševní choroby (n / %)	8 / 20,0	8 / 20,0	0,692

PCI...perkutánní koronární intervence, CABG...aortokoronární bypass

Tabulka 10 Příčiny srdeční zástavy, iniciální rytmus a charakteristika neodkladné resuscitace.

	TH SKUPINA (průměr ± SD)	KONTROLNÍ SKUPINA (průměr ± SD)	P
PŘÍČINY SRDEČNÍ ZÁSTAVY			
STEMI (n / %)	12 (30,0)	13 (32,5)	0,809
NSTEMI/nestabilní angina pectoris (n / %)	8 (20,0)	3 (7,5)	0,104
komplikace chronického srdečního selhání (n / %)	8 (20,0)	9 (22,5)	0,785
plicní embolie (n / %)	2 (5,0)	3 (7,5)	0,644
metabolická (n / %)	2 (5,0)	4 (10,0)	0,396
hypoxie (n / %)	5 (12,5)	6 (15,0)	0,745
neznámá (n / %)	3 (7,5)	2 (5,0)	0,644
INICIÁLNÍ RYTMUS			
fibrilace komor (n / %)	21 (52,5)	18 (45,0)	0,655
asystolie (n / %)	15 (37,5)	14 (35,0)	1,000
bezpulzová elektrická aktivita (n / %)	4 (10,0)	8 (20,0)	0,348
CHARAKTERISTIKY NEODKLADNÉ RESUSCITACE			
čas od kolapsu do prvního resuscitačního pokusu (min.)	4,0±3,0	4,5±3,4	0,454
čas od kolapsu do ROSC (min.)	26,8±16,9	25,4±13,9	0,695
poskytnuta laická resuscitace (n / %)	26 (65,0)	17 (42,5)	0,043
kumulativní defibrilační energie u nemocných s fibrilací komor (J)	877±763	1097±1099	0,468
kumulativní dávka adrenalinu (mg)	4,7±4,5	4,5±3,6	0,892
srdeční masáž pomocí mechanického zařízení (n / %)	5 (12,5)	4 (10,0)	0,723

STEMI...akutní infarkt myokardu s elevacemi ST úseku, NSTEMI...akutní infarkt myokardu bez elevací ST úseku, ROSC...návrat spontánní cirkulace

3.1.3.2. Ochlazovací procedura

V TH skupině vedlo rychlé nitrožilní podání $12,6 \pm 6,4$ ml/kg (1032 ± 546 ml) fyziologického roztoku o teplotě $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 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. Podání dávky $\geq 12,6$ ml/kg chladného roztoku bylo spojeno s významně vyšším poklesem TT než nižší dávka ($-1,8 \pm 0,7$ vs. $-1,1 \pm 0,7$, $p = 0,008$). Poklesu tympanické TT $\leq 34\text{ }^{\circ}\text{C}$ bylo dosaženo u 17,5% a $\leq 35\text{ }^{\circ}\text{C}$ u 52,5 % nemocných z TH skupiny.

Aplikované množství ochlazovacího roztoku v TH skupině lineárně korelovalo s přednemocničním poklesem tympanické TT ($r = -0,611$, $p < 0,001$). 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 (Tab. 11). 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 (Tab. 12).

Tabulka 11 Přednemocniční incidence časných poresuscitačních komplikací.

	TH SKUPINA	KONTROLNÍ SKUPINA	p
bradykardie (n / %)	1 / 2,5	1 / 2,5	1,000
nesetrválá komorová tachykardie (n / %)	2 / 5,0	1 / 2,5	0,541
recidiva srdeční zástavy (n / %)	4 / 10,0	5 / 12,5	0,723
potřeba použití vazopresorů během transportu (n / %)	14 / 35,0	21 / 52,5	0,115
rozvoj plicního edému během transport (n / %)	0 / 0	1 / 2,5	0,314
prováděná neodkladná resuscitace při předání v nemocnici (n / %)	3 / 7,5	5 / 12,5	0,456

Tabulka 12 Hemodynamické parametry během přednemocniční fáze ošetření.

PARAMETR	TH SKUPINA	KONTROLNÍ SKUPINA	p
TKs po ROSC (mm Hg)	122,5±35,6	123,8±33,4	0,867
MAP po ROSC (mm Hg)	89,5±25,1	90,1±21,1	0,908
tepová frekvence po ROSC (tepy/min.)	106,7±24,7	108,0±24,6	0,814
TKs při předání (mm Hg)	125,2±32,7	111,8±30,2	0,167
MAP při předání (mm Hg)	89,9±25,6	76,6±20,4	0,072
tepová frekvence při předání (tepy/min.)	92,6±27,4	91,2±40,4	0,882
změna TKs během transportu (mm Hg)	1,5±32,8	-9,6±30,4	0,120
změna MAP během transportu (mm Hg)	1,7±24,3	-13,4±20,4	0,003
změna tepové frekvence během transportu (tepy/min.)	-14,1±22,9	-15,3±23,1	0,816

TKs...systolický arteriální krevní tlak, MAP...střední arteriální krevní tlak, PTH...přednemocniční terapeutická hypotermie

3.1.3.3. Nemocniční léčba a neurologický výsledek

Nezjistili jsme žádný statisticky významný rozdíl v závažnosti syndromu po srdeční zástavě, v potřebě přístrojové orgánové podpory v nemocnici a v podílu nemocných léčených TH v nemocnici (Tab. 13). 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 a k nižší nemocniční mortalitě než v kontrolní skupině (Tab. 13). Poskytování laické neodkladné resuscitace bylo spojené s trendem k vyšší incidenci příznivého neurologického výsledku v TH skupině (laická neodkladná resuscitace: 53,8 %, bez laické neodkladné resuscitace: 28,6 %, $p=0,125$), nikoliv však v kontrolní skupině (laická neodkladná resuscitace: 23,5 %, bez laické neodkladné resuscitace: 30,4 %, $p=0,629$).

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, $p=0,046$). Iniciální rytmus fibrilace komor byl dalším pozitivním prediktorem příznivého výsledku (OR 4,26, CI95% 1,1-18, $p=0,039$), čas od kolapsu do ROSC >22 min naopak predikoval nepříznivý výsledek (OR 0,21, CI95% 0,05-0,71, $p=0,019$). Další parametry jako např. věk, diabetes mellitus v anamnéze, příčina OHCA, čas od ROSC do předání v nemocnici, poskytnutí laické neodkladné resuscitace, recidiva srdeční zástavy během transportu a potřeba nasazení katecholaminů v přednemocniční neodkladné péči neměly nezávislou prediktivní hodnotu.

U pěti nemocných jsme použili k aplikaci ochlazovacího roztoku intraoseální přístup (Tab. 14). Intraoseální přístup nebyl primárně zvolen se záměrem otestovat účinnost ochlazování, ale byl vybrán jako alternativa žilního vstupu během resuscitace, kdy nebylo možné realizovat periferní žilní kanylu. 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.

Tabulka 13 Nemocniční průběh syndromu po srdeční zástavě a neurologický výsledek.

	TH SKUPINA	KONTROLNÍ SKUPINA	p
počet dnů umělé plicní ventilace (n±SD)	11,4±16,4	14,3±23,4	0,531
počet dnů na JIP (n±SD)	16,0±17,9	18,7±27,1	0,596
počet poresuscitačních orgánových dysfunkcí (n±SD)	1,4±1,4	1,3±1,3	0,633
závažné krvácení (n / %)	3 (7,5)	6 (15,0)	0,288
infekce (n / %)	19 (47,5)	17 (42,5)	0,653
urgentní koronarografie (n / %)	25 (62,5)	17 (42,5)	0,073
dPCI / CABG (n / %)	14 (35,0)	14 (35,0)	0,813
systémová trombolýza (n / %)	0 (0)	3 (7,5)	0,488
intraaortální balónková kontrapulzace (n / %)	4 (10,0)	4 (10,0)	1,000
kontinuální hemoelimační metoda (n / %)	2 (5,0)	3 (7,5)	0,644
příznivý neurologický nálezn (CPC 1 nebo 2) při propuštění z nemocnice (n / %)	18 (45,0)	11 (27,5)	0,103
nemocniční mortalita (n / %)	15 (37,5)	22 (55,0)	0,116

JIP...jednotka intenzivní péče, dPCI...přímá perkutánní koronární intervence, CABG...aortokoronární bypass, CPC...cerebral performance category

Všechny hodnoty kromě hodnoty *p* jsou vyjádřeny jako průměr ± standardní deviace nebo jako absolutní počet (%).

Tabulka 14 Charakteristika nemocných ochlazených intraoseální aplikací chladného roztoku.

PACIENT (VĚK)	PŘÍČINA SRDEČNÍ ZÁSTAVY	DÁVKA OCHLAZOVACÍHO ROZTOKU (ml/kg)	PŘEDNEMOCNIČNÍ POKLES TT (°C)
chlapec (2 roky)	tonutí	16,7	1,5
děvče (5 let)	tonutí	15	1,7
žena (76 let)	hypoxie při CHOPN	19	2,1
muž (64 let)	akutní koronární syndrom	17	1,8
muž (68 let)	akutní koronární syndrom	20	1,9

CHOPN...chronická obstrukční nemoc bronchopulmonální

3.2. Experimentální technická studie PRE-COOL 3

3.2.1. 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. S cílem simulovat všechny potencionální zdroje tepla při reálném zásahu byly během experimentu v chodu transportní ventilátor a defibrilátor a přítomni byli tři dobrovolníci reprezentující pacienta, záchranáře a lékaře. Jeden z nich byl zároveň investigátor.

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., Tab. 15). Celkem bylo testováno 12 infuzních režimů. Pro každý režim byly 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 (ENGEL MT-35-D, Sawafuji Electric Co., Gunma, Japonsko) s cílem dosáhnout stabilní teploty infuzního roztoku 4 °C. 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 infuse byla řízena vysokoprůtokovým dávkovačem Power Infuser® (Zoll, Chelmsford, MA, USA). Teplota roztoku v infuzním vaku (TI) byla kontinuálně měřená digitálním průmyslovým teploměrem (GTH 175/Pt-E, GREISINGER electronic GmbH, Regenstauf, Německo). Čidlo teplotní sondy bylo lokalizováno těsně nad výtokovou část infuzního vaku. Před zahájením aplikace a po ukončení byla změřena i teplota okolí vně sanitky a axilární tělesná teplota všech figurantů v sanitce. Teplota a relativní vlhkost prostředí v sanitce byly monitorovány kontinuálně (H560 DewPoint Pro, Dostmann electronic GmbH, Wertheim-Reicholzheim, Německo, Obr. 6).

Jednotlivé aplikační režimy jsme po analýze rozdělili na skupinu optimálních režimů (po aplikaci 80% iniciálního objemu infuze byla $TI \leq 6$ °C), akceptovatelných režimů (po aplikaci 80% iniciálního objemu infuze byla $TI \leq 8$ °C) a nevhodných režimů (po aplikaci 80% iniciálního objemu infuze byla $TI > 8$ °C).

Tabulka 15 Nomenklatura všech dvanácti testovaných infuzních režimů.

OBJEM INFUZE	RYCHLOST APLIKACE	ZKRATKA INFUZNÍHO REŽIMU
250 ml	1000 ml/hod.	FR250-1
	2000 ml/hod.	FR250-2
	4000 ml/hod.	FR250-4
	6000 ml/hod.	FR250-6
500 ml	1000 ml/hod.	FR500-1
	2000 ml/hod.	FR500-2
	4000 ml/hod.	FR500-4
	6000 ml/hod.	FR500-6
1000 ml	1000 ml/hod.	FR1000-1
	2000 ml/hod.	FR1000-2
	4000 ml/hod.	FR1000-4
	6000 ml/hod.	FR1000-6

Fyziologický roztok...FR

Obrázek 6 Systém pomůcek k provedení studie PRE-COOL 3.



V samostatném experimentu jsme stejným způsobem měřili teplotní změny 500 ml vaků 4 °C chladného fyziologického roztoku aplikovaného rychlostí 1000 a 6000 ml/hod. mimo sanitní vůz, v prostředí s teplotou vzduchu 4 °C.

3.2.2. Statistická analýza

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). Plocha pod křivkou (AUC) byla kalkulovaná obdélníkovou metodou. Data jsme analyzovali programem Microsoft Excel 2007 (Microsoft, Redmond, WA, USA) a JMP 3.2 statistical software (SAS Institute, Cary, NC, USA). Za statisticky významnou byla považovaná hodnota $p < 0,05$.

3.2.3. Výsledky

Během studie byly zachovány stabilní okolní podmínky (Tab. 16). Graf 1 shrnuje změny TI všech dvanácti testovaných aplikačních režimů v průběhu protokolu. Ve všech režimech jsme pozorovali významný a klinicky relevantní vzestup TI všech režimů. Průměrný nárůst TI byl $8,1 \pm 3,3$ °C ($p < 0,001$). Rozdíly mezi TI jednotlivých pokusů v rámci jednoho testovaného režimu byly minimální a pro každý časový bod měření nepřesáhly 3 % průměrné hodnoty.

Analýza AUC jednotlivých aplikačních režimů prokázala statisticky významné rozdíly mezi testovanými režimy (Tab. 17).

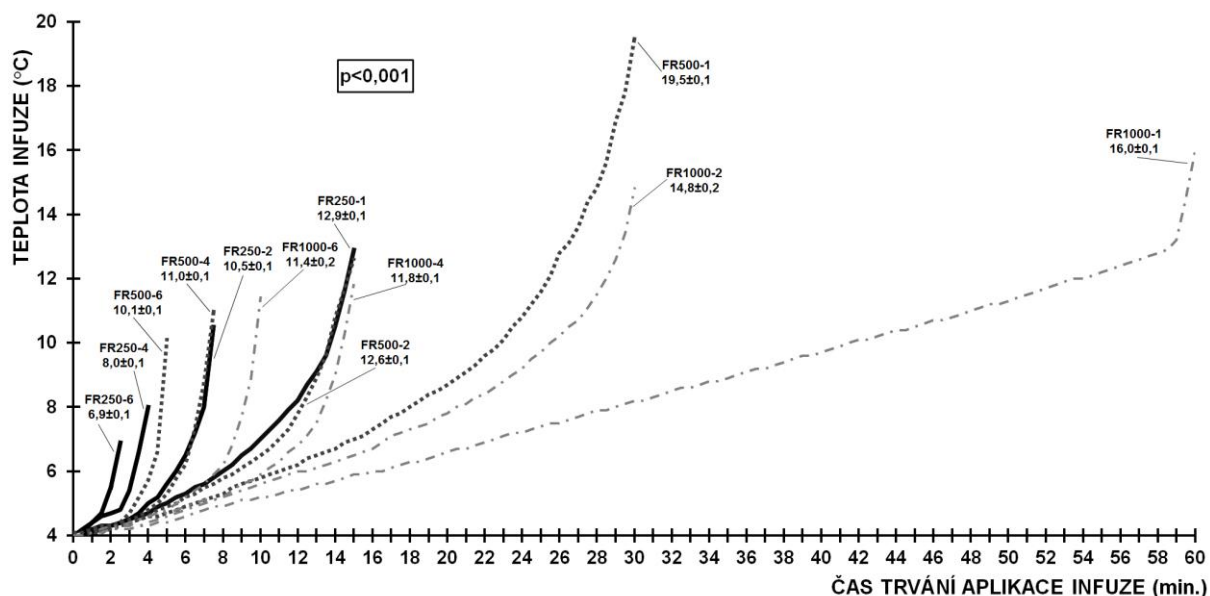
Nárůst TI byl ve všech režimech nejvýraznější v závěrečné fázi aplikace. Během aplikace zbytkových 20 % z iniciálního objemu infuze tvořil nárůst TI $59,0 \pm 9,0$ % z celkového nárůstu TI.

Graf 2 a Tab. 18 dokladují relativní změny TI v závislosti na aplikované frakci iniciálního objemu infuze. Rozpoznali jsme tři trendy spontánního ohřívání ochlazovacího roztoku během aplikace, které jsou zřetelně definovány rozdíly AUC.

Tabulka 16 Okolní podmínky během experimentu.

	VÝCHOZÍ HODNOTY (průměr±SD)	POSLEDNÍ HODNOTY (průměr±SD)	P
teplota prostředí v sanitce	23,1±0,1	23,1±0,1	1,000
relativní vlhkost v sanitce	35,8±2,2	36,4±1,9	0,482
teplota prostředí mimo sanitku	14,9±0,2	14,9±0,2	1,000
axilární teplota dobrovolníka číslo 1	36,5±0,1	36,5±0,2	1,000
axilární teplota dobrovolníka číslo 2	36,4±0,2	36,5±0,2	0,234
axilární teplota dobrovolníka číslo 3	36,5±0,1	36,5±0,1	1,000

Graf 1 Průměrné změny IT v reálném čase všech testovaných aplikačních režimů.



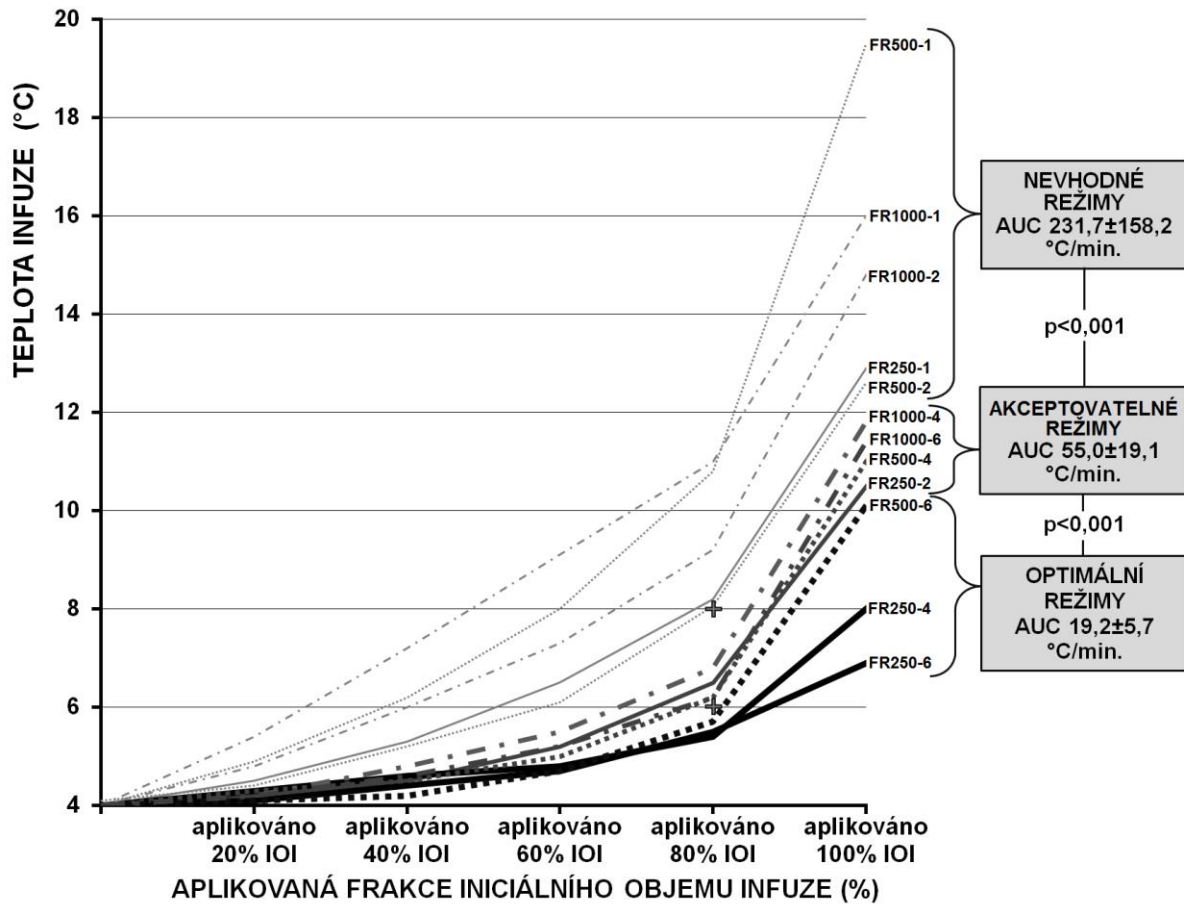
Každá křivka je označena typem aplikačního režimu a konečnou IT. Čerchovaná čára reprezentuje aplikační režimy s iniciálním objemem infuze 1000 ml, tečkovaná čára s iniciálním objemem 500 ml a plná čára 250 ml. Hodnota p byla kalkulovaná pro srovnání režimů s totožným iniciálním objemem infuze.

Tabulka 17 Plocha pod křivkou jednotlivých testovaných aplikačních režimů.

APLIKAČNÍ REŽIM	FR250-1	FR250-2	FR250-4	FR250-6	p
AUC (°C/min.±SD)	96,7±0,6	40,4±0,2	20,4±0,1	12,1±0,1	<0,05
APLIKAČNÍ REŽIM	FR500-1	FR500-2	FR500-4	FR500-6	p
AUC (°C/min.±SD)	242,1±3,8	93,9±0,6	40,5±0,2	25,1±0,5	<0,05
APLIKAČNÍ REŽIM	FR1000-1	FR1000-2	FR1000-4	FR1000-6	p
AUC (°C/min.±SD)	512,0±31,3	213,8±1,1	85,2±0,5	53,8±0,4	<0,05

AUC...plocha pod křivkou

Graf 2 Změny teploty infuze během aplikace v závislosti na aplikované frakci iniciálního objemu infuze.



IOI...iniciální objem infuze, AUC...plocha pod křivkou, ...označuje teplotu infuze 6 a 8 °C v okamžiku, kdy bylo podáno 80 % iniciálního objemu infuze.

Čerchovaná čára reprezentuje aplikační režimy s iniciálním objemem infuze 1000 ml, tečkovaná čára s iniciálním objemem 500 ml a plná čára 250 ml.

Tabulka 18 Teplota infuzního roztoku, aplikovaný objem a trvání aplikace všech testovaných aplikačních režimů v okamžiku, kdy bylo podáno 80 % iničiálního objemu infuze.

CHARAKTERISTIKA REŽIMŮ	APLIKAČNÍ REŽIM	TRVÁNÍ APLIKACE (min.)	APLIKOVANÝ OBJEM (ml)	TEPLOTA INFUZE (°C±SD)	p
s nejnižším spontánním ohřátím (optimální režimy)	FR250-6	2	200	5,5±0,1	>0,05
	FR250-4	3	200	5,4±0,1	
	FR500-6	4	400	5,7±0,1	
s akceptovatelným spontánním ohřátím (akceptovatelné režimy)	FR250-2	6	200	6,5±0,1	>0,05
	FR500-4	6	400	6,2±0,1	
	FR1000-4	12	800	6,8±0,2	
	FR1000-6	8	800	6,2±0,1	
s nadměrným spontánním ohřátím (nevhodné režimy)	FR250-1	12	200	9,1±0,2	<0,05
	FR500-1	24	400	10,8±0,2	
	FR500-2	12	400	7,8±0,1	
	FR1000-1	48	800	11,0 ±0,2	
	FR1000-2	24	800	9,2±0,2	

Hodnota p byla kalkulovaná pro srovnání režimů s nejnižším, s akceptovatelným a s nadměrným spontánním ohřátím.

Aplikační režimy FR250-6, FR250-4 a FR500-6 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. FR250-2, FR500-4, FR1000-4 a FR1000-6 byly spojeny s výraznějším nárůstem TI, ale v okamžiku aplikace 80 % iniciálního objemu infuze nepřesáhla 8,0 °C. U ostatních aplikačních režimů (FR250-1, FR500-1, FR500-2, FR1000-1 a FR1000-2) jsme identifikovali výrazně vyšší míru spontánního ohřátí infuze než u předcházejících.

Při aplikaci režimů FR500-1 a FR500-6 v prostředí s okolní teplotou 4 °C jsme nepozorovali žádné změny TI během aplikace ($4,0 \pm 0,1$ °C, $p < 0,001$).

3.3. Experimentální studie PRE-COOL 4

Uskutečnili jsme prospektivní randomizovanou kontrolovanou experimentální studii na 22 samicích prasete domácího (*Sus scrofa f. domestica*) o tělesné hmotnosti 30 - 35 kg (33 ± 2 kg).

Experiment byl realizován po schválení etickou komisí Univerzity obrany v Brně, Fakulty vojenského zdravotnictví v Hradci Králové a Rezortní komisí pro ochranu zvířat Ministerstva obrany ČR v Praze. Zvířata byla před pokusem ponechána přes noc nalačno, s přístupem k vodě. Veškeré zákroky byly prováděny v celkové anestezii na klimatizovaném operačním sále vivária Fakulty vojenského zdravotnictví Univerzity obrany.

3.3.1. Příprava experimentálních zvířat

Premedikace zvířat byla realizována aplikací azaperonu (2 mg/kg; Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgie), atropinu (0,02 mg/kg; Hoechst-Biotika, Martin, Slovensko) a ketaminu (20 mg/kg; Spofa AS, Praha, Česká republika) 30 minut před dalšími úkony.

Po zavedení periferního žilního katétru 18 G do ušní žíly a aplikaci thiopentalu (3 mg/kg) následovalo polohování zvířat na pravý bok na podložku přístroje pro automatickou nepřímou srdeční masáž AutoPulse Model 100 (Zoll, Chelmsford, MA, USA), intubace tracheální rourkou (velikost 7,0 ID; SIMS Portex sro, Kent, Velká Británie) a zahájení umělé plicní ventilace (Siemens-Elema, model SV 900C, Siemens-Elema AB, Solna, Švédsko) v režimu řízené ventilace 19 dechů/min. s FiO_2 0,4. Dechové objemy byly upraveny k dosažení hodnoty pCO_2 ve vydechovaném vzduchu 35 – 45 mm Hg. Udržování anestezie a myorelaxace bylo během experimentu zajištěno kontinuální infuzí midazolamu (0,3 mg/kg/hod.; Roche, Praha, Česká republika), fentanylu (5 – 20 µg/kg/hod.; Torrex Chiesi

Pharma, Vídeň, Rakousko) a pankuronium (0,5 mg/kg/hod.; Organon, Oss, Holandsko). Kromě intervencí ve skupině A a B byl zvířatům kontinuálně aplikován fyziologický roztok pokojové teploty (B. Braun, Melsungen, Germany; 50 ml/hod.).

Vitální funkce byly kontinuálně monitorovány monitory Datex-Ohmeda S/5 (Datex-Ohmeda Instrumentarium Corp., Helsinki, Finland) a defibrilátorem Zoll M Series (Zoll Medical Corp., Chelmsford, MA, USA). Přesná rychlost aplikace ochlazovacího média byly řízená vysokoprůtokovým dávkovačem Power Infuser® (Zoll, Chelmsford, MA, USA).

3.3.2. Zajištění a monitorování

Po docílení anestezie byla zavedena arteriální kanyla do hrudní aorty (7F 200 mm katétr Certofix Duo, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Německo) k monitorování aortálního tlaku. Dva centrální žilní vstupy zajistily zavedení Swanova-Ganzova katétru CCOMbo (Edwards Lifesciences LLC, Irvine, CA, USA) ke kontinuálnímu monitorování tlaku v a. pulmonalis, v pravé síni, srdečního indexu, saturace smíšené žilní krve a k intermitentnímu monitorování tlaku v zaklínění a. pulmonalis. K inzerci intraparenchymového čidla pro měření intrakraniálního tlaku (Codman Microsensor, Codman, Johnson&Johnson, Raynham, MA, USA) byla provedena kraniotomie v horní části frontální kosti, 10 mm paramediálně k sagitálnímu švu. Čidlo bylo zavedeno do hloubky 20 mm a tunelizováno podkožím.[121] Intracerebrální, rektální, intramuskulární TT a TT v podkožním tuku byly kontinuálně monitorovány digitálním teploměrem (Greisinger Electronic, Germany). Intracerebrální teplotní sonda byla zavedena stejným způsobem jako ICP čidlo, do druhé hemisféry. Intramuskulární sonda byla zavedena do m. gluteus maximus vpravo a sonda pro měření TT v tukové tkáni byla zavedeno do břišního podkožního tuku.

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 $CVP > ICP$.

3.3.3. Experimentální protokol

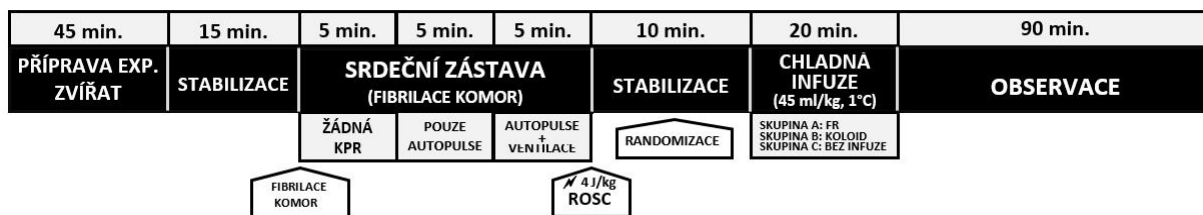
Obrázek (Obr. 7) nabízí schéma experimentálního protokolu. Po přípravě zvířat a kardiopulmonální stabilizaci jsme indukovali fibrilaci komor aplikací střídavého proudu 5 – 10 V prostřednictvím bipolární stimulační elektrody zavedené do pravé komory. Srdeční

zástava byla definovaná jako EKG obraz fibrilace komor a okamžik, kdy došlo k poklesu a ekvalizaci aortálních tlaků. Pět minut nebyly 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 (10 dechů/min, $FiO_2 = 1.0$, VT 8 ml/kg). 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:

- Skupina A: podání 45 ml/kg 1 °C chladného fyziologického roztoku během 20 minut (9 zvířat).
- Skupina B: podání 45 ml/kg 1 °C koloidního roztoku (Voluven®, 6% hydroxyetylškrob 130/0,4 ve fyziologickém roztoku, Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Germany) během 20 minut (9 zvířat).
- Skupina C: kontrolní skupina bez ochlazovacích pokusů (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 (Intervet International, Boxmeer, Holandsko).

Obrázek 7 Časové schéma experimentálního protokolu.



ROSC...návrat spontánní cirkulace, FR...fyziologický roztok

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.

3.3.4. Statistická analýza

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). Data jsme analyzovali programem Microsoft Excel 2007 (Microsoft, Redmond, WA, USA) a JMP 3.2 statistical software (SAS Institute, Cary, NC, USA). Za statisticky významnou byla považovaná hodnota $p < 0,05$.

3.3.5. Výsledky experimentální studie PRE-COOL 4

Tab. 19 nabízí základní vstupní fyziologické parametry a parametry bezprostředně před podáním ochlazovací infuze (tedy 10 min. po ROSC). Nejistili jsme žádné statisticky významné rozdíly mezi skupinami.

Tabulka 19 Hodnoty vybraných vstupních fyziologických parametrů a bezprostředně před podáním ochlazovací infuze.

	SKUPINA A (fyziologický roztok)		SKUPINA B (koloidní roztok)		SKUPINA C (kontrolní skupina)	
	vstupní	před inf.	vstupní	před inf.	vstupní	před inf.
tělesná hmotnost (kg)	32,3±2,2	-	32,9±1,9	-	32,9±1,7	-
plocha povrchu těla (m²)	0,71±0,3	-	0,72±0,3	-	0,72±0,2	-
TT v arteria pulmonalis (mm Hg)	36,6±0,2	36,7±0,4	36,7±0,9	36,6±0,9	36,6±0,9	36,7±0,9
cerebrální TT (° C)	36,8±0,4	36,8±0,5	36,8±0,8	36,8±0,8	36,9±0,9	36,9±1,0
rektální TT(° C)	36,6±0,3	36,6±0,4	36,8±0,9	36,8±0,9	36,6±0,9	36,7±0,4
intramuskulární TT (° C)	36,8±0,3	36,7±0,4	36,9±0,9	36,8±0,9	36,8±1,0	36,7±1,0
TT podkožního tuku (° C)	36,6±0,5	36,4±0,5	36,7±1,0	36,6±1,0	36,8±1,0	36,6±0,9
srdeční index (l/min/m²)	8,0±1,4	7,8±1,4	7,5±1,5	7,4±1,5	7,8±0,5	7,6±0,5
nitrolební tlak (mm Hg)	10±7	11±7	12±5	12±6	11±3	11±1
koronární perfuzní tlak (mm Hg)	52±13	55±20	55±10	56±16	55±9	56±16
cerebrální perfuzní tlak (mm Hg)	62±12	62±18	65±11	63±17	65±11	63±19

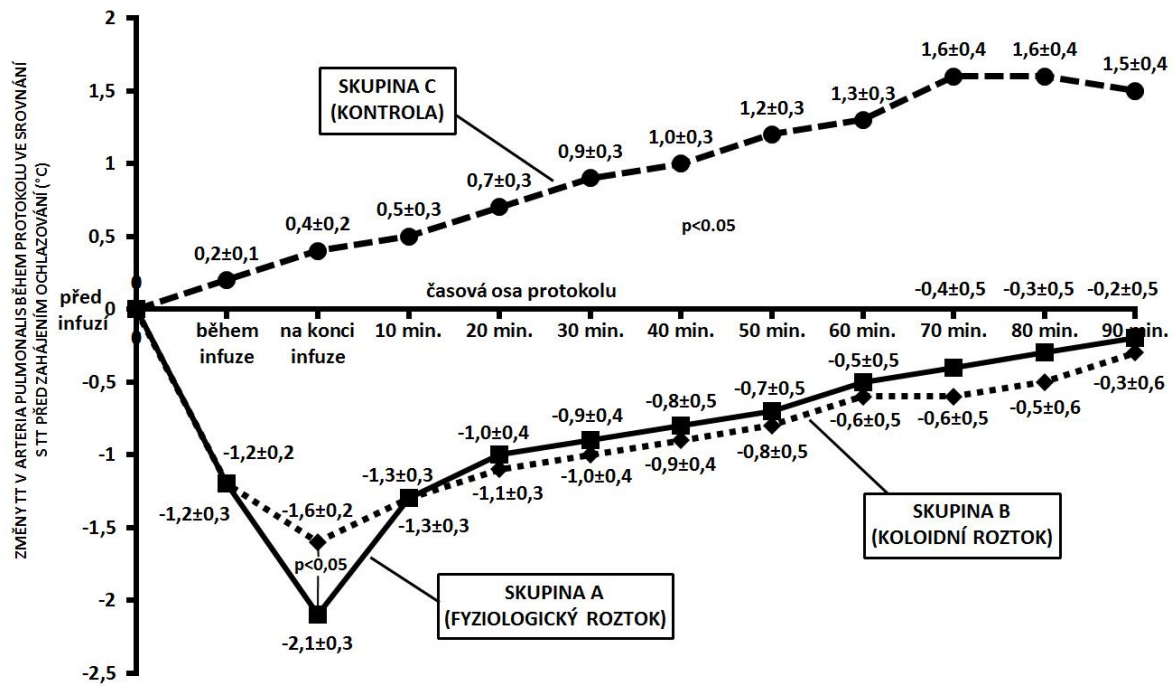
TT...tělesná teplota

Pro všechny rozdílly mezi skupinami a mezi jednotlivými časovými body protokolu $p > 0,05$.

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 (Graf 3, Graf 4, Tab. 20). 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, $p < 0,05$, Graf 3 a Graf 4). Nepozorovali jsme žádné významné rozdíly mezi skupinami v intramuskulární TT, rektální TT a v TT podkožního tuku (Tab. 20). 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 déle (Tab. 20).

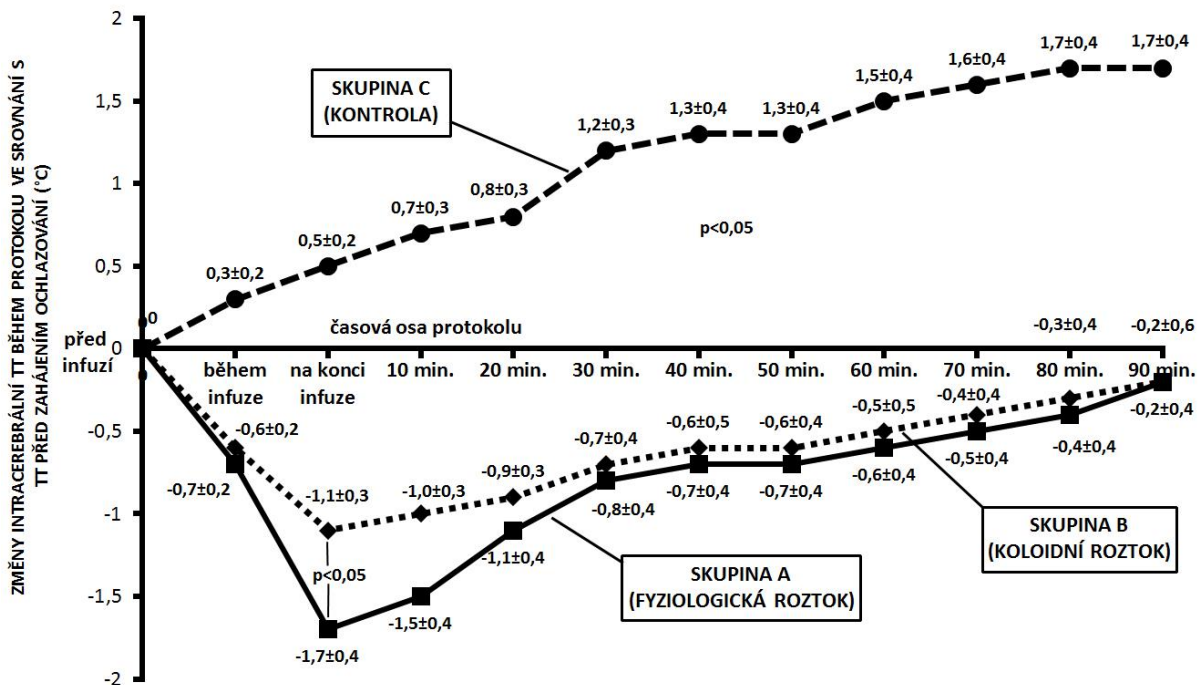
Analýza AUC změny intracerebrální TT ukázala výraznější pokles ve skupině A než ve skupině B (-91 ± 22 vs. -68 ± 23 °C/min., $p=0,046$). Graf 5 zobrazuje efekt intervencí ve skupinách na intrakoronární a graf 6 na intracerebrální hemodynamiku. Ve skupině C byl spontánní a přechodný pokles CPP a CoPP 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 a 30 min. po její aplikaci, zatímco ve skupině A byl profil ICP podobný jako v kontrolní skupině.

Graf 3 Průběh změn TT v a. pulmonalis ve všech skupinách.



TT...tělesná teplota

Graf 4 Průběh změn intracerebrální TT ve všech skupinách.



TT...tělesná teplota

Tabulka 20 Změny TT rektální, intramuskulární a TT v podkožním tuku.

	REKTÁLNÍ TT			INTRAMUSKULÁRNÍ TT			TT V PODKOŽNÍM TUKU		
	Skupina A	Skupina B	Skupina C	Skupina A	Skupina B	Skupina C	Skupina A	Skupina B	Skupina C
během infuze	-0,4±0,2	-0,4±0,3	0,2±0,1*	-0,6±0,2	-0,5±0,2	0,2±0,2*	-0,7±0,4	-0,5±0,2	0,3±0,1*
konec infuze	-1,2±0,4	-1,1±0,4	0,4±0,2*	-1,5±0,3	-1,2±0,3	0,3±0,1*	-1,6±0,5	-1,3±0,3	0,5±0,2*
10 min.	-1,4±0,3	-1,2±0,3	0,6±0,2*	-1,4±0,4	-1,2±0,3	0,4±0,3*	-1,7±0,5	-1,5±0,3	0,6±0,2*
20 min.	-1,3±0,3	-1,2±0,3	0,7±0,2*	-1,2±0,4	-1,1±0,4	0,6±0,3*	-1,6±0,5	-1,6±0,3 [■]	0,8±0,2*
30 min.	-1,1±0,4	-1,1±0,4	0,9±0,2*	-1,0±0,4	-1,0±0,4	0,7±0,4*	-1,4±0,4	-1,6±0,4 [■]	1,0±0,4*
40 min.	-1,0±0,4	-1,0±0,4	1,0±0,3*	-0,9±0,4	-0,9±0,5	1,1±0,2*	-1,3±0,5	-1,6±0,4 [■]	1,2±0,3*
50 min.	-0,9±0,4	-0,9±0,4	1,1±0,3*	-0,8±0,4	-0,8±0,5	1,1±0,5*	-1,2±0,4	-1,4±0,5 [■]	1,4±0,4*
60 min.	-0,9±0,4	-0,9±0,5	1,3±0,3*	-0,7±0,4	-0,7±0,6	1,2±0,6*	-1,1±0,4	-1,5±0,6 [■]	1,6±0,5*
70 min.	-0,7±0,4	-0,7±0,6	1,4±0,3*	-0,6±0,4	-0,6±0,6	1,3±0,6*	-1,1±0,4 [◆]	-1,4±0,6 [■]	1,7±0,5*
80 min.	-0,6±0,5	-0,6±0,6	1,5±0,3*	-0,5±0,4	-0,5±0,7	1,4±0,7*	-1,0±0,4 [◆]	-1,3±0,6 [■]	1,8±0,4*
90 min.	-0,6±0,5	-0,6±0,6	1,4±0,3*	-0,6±0,4	-0,4±0,8	1,4±0,6*	-1,0±0,4 [◆]	-1,2±0,6 [■]	1,8±0,4*

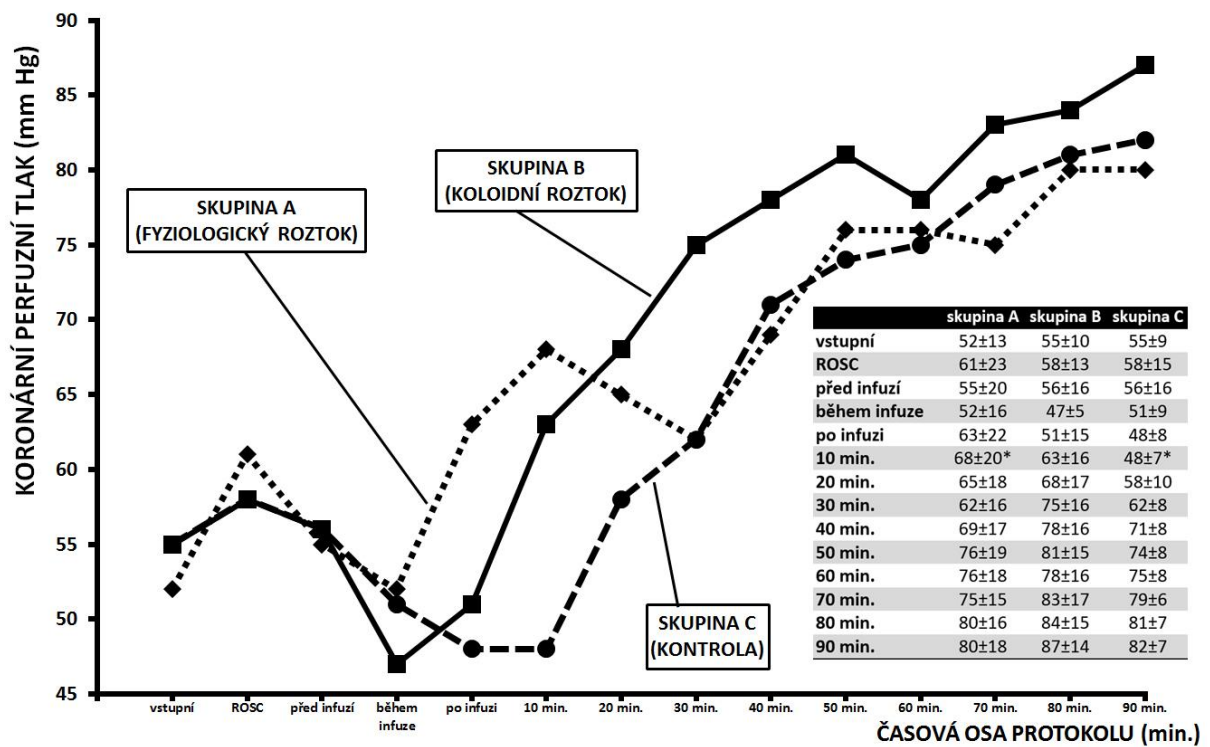
TT...tělesná teplota

*...statisticky významný rozdíl mezi skupinou C a skupinami A a B v každém místě měření TT

◆...statisticky významný rozdíl mezi změnami TT v podkožním tuku a ostatními místy měření při srovnání skupiny A a B

■...statisticky významný rozdíl mezi změnami TT v podkožním tuku a ostatními místy měření v rámci skupiny B.

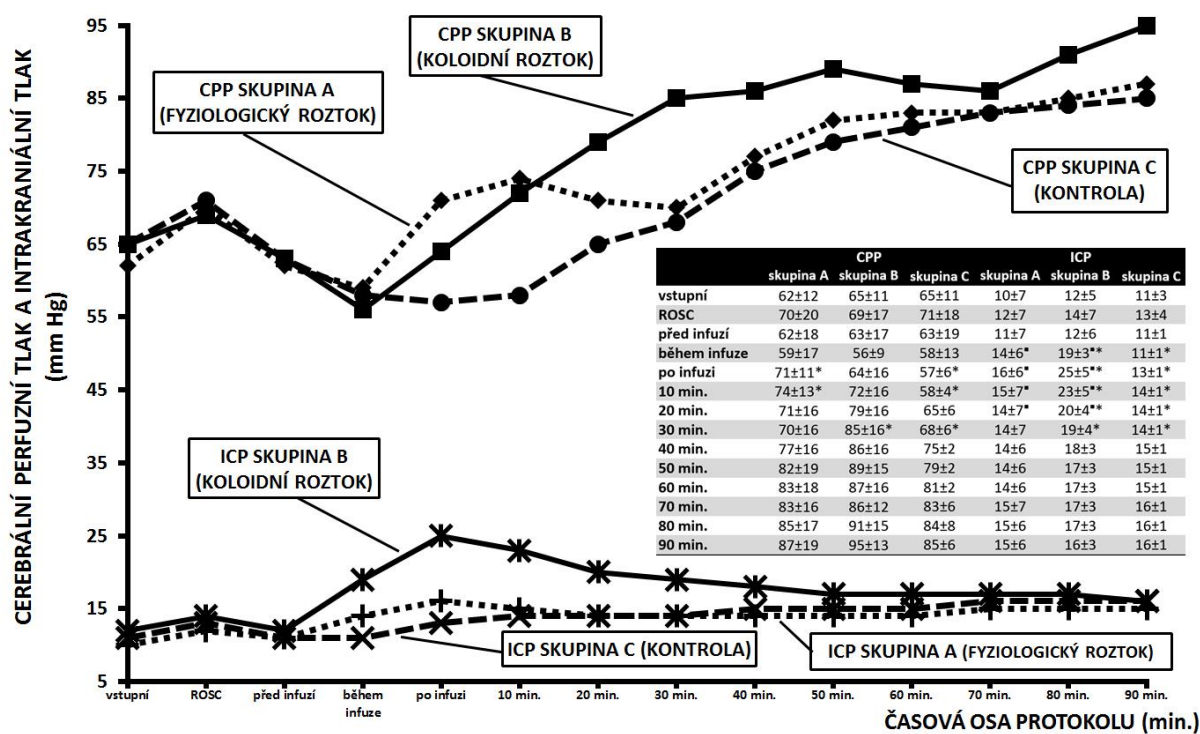
Graf 5 Hodnoty koronárního perfuzního tlaku v průběhu sledování.



ROSC... návrat spontánní cirkulace

*... statisticky významný rozdíl mezi skupinou C a skupinami A a B

Graf 6 Hodnoty CPP a ICP v průběhu sledování.



CPP...cerebrální perfuzní tlak, ICP...nitrolební tlak, ROSC...návrat spontánní cirkulace

*...statisticky významný rozdíl mezi skupinou C a skupinami A a B

■...statisticky významný rozdíl mezi skupinou A a skupinou B

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., $p=0,008$).

4. DISKUZE

Tato kapitola je společná pro všechny zde prezentované studie a její struktura odpovídá struktuře stanovených cílů a hypotéz.

4.1. Klinický přínos přednemocniční terapeutické hypotermie v podmínkách České republiky

Několik klinických studií prokázalo příznivý vliv TH na prognózu nemocných úspěšně resuscitovaných pro OHCA [36, 37, 83]. 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 indukcí 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 [11, 97, 122]. 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. O tom, že náš soubor nemocných odráží běžnou realitu svědčí i další očekávaná zjištění. Dalším pozitivním prediktorem příznivého neurologického výsledku byla přítomnost defibrilovatelného iniciálního rytmu a naopak, dlouhý čas od kolapsu po ROSC nezávisle předpovídal nepříznivý neurologický výsledek.

Zajímavým zjištěním bylo, že ač byla laická resuscitace poskytnuta nemocným v TH skupině významně častěji než v kontrolní skupině, nezjistili jsme žádný zjevný vliv na neurologický výsledek. Podobný fenomén pozoroval i Kamarainen et al. [122]. Domníváme se, že hlavním důvodem je fakt, že poskytnutí či neposkytnutí laické neodkladné resuscitace primárně ovlivňuje pravděpodobnost dosažení ROSC a až sekundárně a méně výrazně pravděpodobnost dosažení příznivého neurologického výsledku. Do naší studie byli zařazeni pouze nemocní, u kterých bylo dosaženo ROSC a pro případný průkaz vlivu laické neodkladné resuscitace by bylo nutné zařadit mnohem víc pacientů.

Na dobrých výsledcích péče o nemocné s OHCA se v České republice podílí i vysoká úroveň přednemocniční neodkladné péče obecně. Jedním z mála objektivních ukazatelů kvality práce zdravotnické záchranné služby je primární úspěšnost neodkladné resuscitace, tedy podíl nemocných s dosažením ROSC v terénu. V některých regionech České republiky dosahuje až 50 % a podíl pacientů propuštěných z nemocnice s příznivým neurologickým nálezem byl referován až 15 % [123]. Ve srovnání s Austrálií, USA či s některými státy Evropské unie jde o nadprůměrné výsledky. Na těchto výsledcích se podílí nejen samotný proces neodkladné resuscitace prováděné posádkou ZZS, ale i pravděpodobnost poskytnutí laické resuscitace, resp. telefonicky asistované neodkladné resuscitace, která je dramaticky pozitivně ovlivněna kvalitní prací dispečerů operačního střediska, správná časná poresuscitační péče během transportu do zdravotnického zařízení, výběr správného zdravotnického zařízení a vynikající kvalita péče v nemocnicích [49, 124–126].

Závěrem lze říci, že PTH je 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.

4.2. 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 [54, 56, 61]. 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.

Optimalizace metody RIVAK. 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.

4.2.1. Optimální dávka ochlazovacího roztoku

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.

Virkkunen et al. [56] v terénu ochladili třináct nemocných úspěšně resuscitovaných pro OHCA podáním chladného Ringerova roztoku v dávce 30 ml/kg. Dosáhli poklesu jícnové

TT o 1,8°C. Podání roztoku bylo dobře hemodynamicky tolerované a v publikovaném souboru byli z nemocnice propuštěni čtyři pacienti.

Kim et al. [52] zařadili do randomizované klinické studie 125 nemocných po úspěšné neodkladné resuscitaci a 63 z nich podali v přednemocniční fázi 500–2 000 ml 4 °C chladného fyziologického roztoku. Dosáhli pokles tělesné teploty o 1,24±1,0 °C. V období od randomizace do předání nemocných ve zdravotnickém zařízení došlo ke statisticky nevýznamnému poklesu srdeční frekvence (o 15,7±43,6 tepů/min. vs. 18,1±33,6 tepů/min., p=0,730) a systolického krevního tlaku (o 8,4±51,8 mm Hg vs. 11,8±50,2 mm Hg, p=0,480). V intervenční skupině byl pozorován mírný trend k nižší potřebě podávání vazopresorů ve srovnání s kontrolní skupinou (36 vs. 45 %, p=0,320).

Kämäräinen et al. [60] indukovali v randomizované klinické studii s podobným protokolem PTH u devatenácti pacientů podáním 4 °C chladného fyziologického roztoku v dávce 27 ml/kg. Dosáhli přednemocničního poklesu nazofaryngeální TT o 1,5±0,8°C. Procedura nebyla doprovázená vážnými nežádoucími účinky, systolický krevní tlak a tepová frekvence během PTH nevýznamně poklesly v intervenční i v kontrolní skupině, analogicky jako v předchozí studii. Ve skupině s indukcí PTH byl pozorován trend k vyššímu podílu nemocných vyžadujících nasazení vazopresorů než v kontrolní skupině (57,9 vs. 33,3 %, p=0,240).

Bernard et al. [62, 63] randomizovali 118 pacientů úspěšně resuscitovaných pro OHCA s iniciálním defibrilovatelným rytmem k podání průměrné dávky 1900 ml ledového Ringerova laktátového roztoku. Dosáhli přednemocničního poklesu TT o 0,8 °C. Stejná pracovní skupina publikovala výsledky randomizované klinické studie s identickým designem u nemocných s nedefibrilovatelným iniciálním rytmem. V intervenční skupině byl podáním 1500 ml ledového Hartmanova roztoku navozen pokles TT 1,4 °C. V obou studiích nebyl u nikoho pozorován rozvoj plicního edému a průměrný systolický krevní tlak a tepová frekvence se po ROSC během přednemocničního ošetření prakticky nezměnily. Další aspekty hemodynamické tolerance autoři neuvádí.

Hammer et al. [61] v nerandomizovaném souboru podali vysokou dávku chladného fyziologického roztoku 22 nemocným a u 41 % dosáhli pokles TT pod 35 °C. Rozvoj plicního edému nepozorovali.

Lze shrnout, že v uvedených klinických studiích byl za účelem navození PTH podán chladný krystaloidní roztok v dávce 20 – 30 ml/kg s následným klinicky relevantním

poklesem TT a tato intervence byla hemodynamicky dobře tolerovaná za použití vazopresorů, pokud byly indikovány.

V naší klinické studii PRE-COOL jsme použili nižší dávku ochlazovacího média než v publikovaných studiích. Přesto jsme dosáhli významný a klinicky relevantní pokles TT v přednemocniční fázi. Ačkoliv jsme pozorovali lineární korelaci dávky chladného roztoku a následného poklesu TT, není to jediný parameter, který ovlivňuje ochlazovací účinnost. Roli hrají i další výše uvedené aspekty. Sledovali jsme také vliv trvání transportu na ochlazovací účinnost. Analýza přednemocničního poklesu TT ukázala, že z tohoto hlediska sleduje J křivku. S nejvyšší účinností bylo spojeno trvání transportu 38 – 60 min. Déle trvajícím transportem 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 [54]. 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 ($CI < 2,5 \text{ l/min./m}^2$). Po ekvilibraci 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 %, u dvou nebyla pozorována žádná významná změna CI. Z toho je zjevné, že většina nemocných po OHCA reaguje příznivě na volumexpanzi [127]. 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 [52, 60]. 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.

4.2.2. Režim aplikace chladného roztoku

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 [128, 129]. Mader et al. [130] publikovali pilotní studii, ve které testovali termostabilitu 1000 ml fyziologického roztoku izolovaného neoprénovým obalem (Neo+ skupina) a stejného roztoku

bez izolace (Neo- skupina). Při průměrné rychlosti aplikace 2880 ml/hod. byl ve skupině Neo+ pozorovaný menší vzestup teploty infuze než ve skupině Neo- (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. Během provádění studie byly přítomny všechny potenciální zdroje tepla včetně tří osob reprezentujících pacienta, záchranáře a lékaře. Teplota uvnitř sanitky 23 °C reprezentovala obvyklé podmínky. 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 jasně ukazuje, že nejjednodušším opatřením jak zvýší 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 FR250-1, FR500-1, FR500-2, FR1000-1 a FR1000-2 byly spojeny s výrazným a nežádoucím spontánním nárůstem TI během aplikace. V okamžiku podání 80 % iniciálního objemu infuze byla $TI > 8$ °C a vysoké hodnoty byly spojeny i s vysokými hodnotami kalkulované AUC změny teploty roztoků v rámci jednotlivých režimů. Tato pozorování ukazují, že uvedené režimy nejsou vhodné pro rutinní použití v rámci metody RIVAK. Na druhou stranu, režimy FR250-6, FR250-4 a FR500-6 jevily nejnižší 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. Každá metoda určená pro použití v terénu musí být co možná nejvíc uživatelsky jednoduchá.

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.

V reálné praxi dosáhnout rychlost aplikace 6000 ml/hod. je problematické až nemožné. I za použití přetlakové infuzní manžety byly v klinických studiích dosaženy

rychlosti maximálně 3800 – 5200 ml/hod. [52, 56]. Užitečné může být použití speciální vysokoprůtokové infuzní pumpy. To ale zvyšuje pořizovací i provozní finanční náklady.

Když vezmeme v úvahu všechny uvedené argumenty, za nejvhodnější aplikační režimy považujeme FR500-4 a FR1000-4 a pokud je to proveditelné i FR500-6 a FR1000-6. Izolace infuzních vaků během aplikace od okolního prostředí může pravděpodobně dále zvýšit termostabilitu ochlazovacího roztoku a tím účinnost ochlazování, ale tato intervence nebyla předmětem našeho výzkumu.

Kromě technických aspektů nás také zajímalo jaké mechanismy vedou ke spontánnímu ohřátí ochlazovacího media. Je zřejmé, že hlavním mechanismem je absorpce tepla vyzařovaného okolím. Nicméně během aplikace infuze vysokou rychlostí vzniká v infuzním vaku turbulentní proudění tekutiny, zejména v úzkém výtokovém kanálu. To vede k intenzivnímu tření uvnitř kapaliny, spojenému s uvolněním kinetické energie a tepla. Teoreticky by tento fenomén mohl přispět k nárůstu teploty infuze právě během aplikace a zároveň být tak potenciální nevýhodou vysokých aplikačních rychlostí. Mader et al. totiž pozorovali nárůst teploty infuze i v případě důsledné izolace infuzního vaku od okolí [129]. Proto jsme uspořádali pokus, ve kterém jsme měřili teplotu aplikované infuze v okolním prostředí s teplotou 4 °C a tím do velké míry eliminovali vliv prostředí. Bez ohledu na aplikační režim jsme nepozorovali žádnou změnu teploty infuze. To automaticky nevylučuje podíl vnitřní termogeneze na ovlivnění TI, nicméně klinicky se jedná o zcela irelevantní fenomén.

Výsledky studie PRE-COOL 3 je třeba interpretovat s vědomím několika limitací.

Studie byla realizovaná v prostředí s okolní teplotou 23,8 °C. Proto při práci v horkém počasí s vyšší okolní teplotou lze předpokládat výraznější nárůst IT.

Ve studii byla použita plastová balení fyziologického roztoku. Proto výsledky nelze automaticky extrapolovat na balení ve skleněných lahvích, ale ty již prakticky nejsou v terénu ani v nemocnici používány.

Studie byla provedena v simulovaných podmínkách přednemocniční neodkladné péče a v nemocničním prostředí může být termostabilita roztoku odlišná.

Lze však konstatovat, že spontánní nárůst teploty chladného fyziologického roztoku během aplikace při indukci TH je v podmínkách přednemocniční neodkladné péče obvyklý fenomén bez ohledu na použitý aplikační režim. Po zvážení všech okolností, jako je termostabilita různých režimů a pracovní vytížení zasahujícího týmu zdravotnické záchranné služby doporučujeme používat k indukci PTH metodou RIVAK plastová balení

fyziologického roztoku o objemu 500 nebo 1000 ml, aplikovat roztok rychlostí 4000 – 6000 ml/hod. nebo co nejrychleji (v případě, že infuzní pumpa není k dispozici) a ukončit aplikaci infuze v okamžiku podání 80 % iniciálního objemu infuze.

4.2.3. Alternativní podání chladného roztoku intraoseálním vstupem

Intraoseální vstup je indikován v případech nutnosti zajistit vstup do krevního řečiště, který není možné zajistit periferním žilním vstupem. Intraoseální cestou lze podávat všechny léky a roztoky podávané periferním či centrálním žilním přístupem včetně krevních derivátů. Rychlost nástupu účinku je srovnatelná s centrálním žilním přístupem. V posledních letech se v podmínkách přednemocniční neodkladné péče stal rutinní alternativou periferního žilního přístupu a zcela vytlačil zavádění centrálních žilních katétrů v terénu a intratracheální podávání léků během neodkladné resuscitace [17, 131, 132].

Doposud nebyly publikovány žádné zkušenosti s indukcí TH pomocí metody RIVAK intraoseálním přístupem. V klinické studii PRE-COOL jsme k ochlazování použili intraoseální přístup u 5 nemocných, z toho u dvou malých dětí [133]. Tento alternativní přístup nebyl primárně zvolen se záměrem otestovat účinnost ochlazování, ale byl vybrán jako alternativa žilního vstupu během resuscitace, kdy nebylo možné zavést periferní žilní kanylu. 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.

Tento 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.

4.2.4. Srovnání ochlazovací účinnosti krystaloidního a koloidního roztoku

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. [59] experimentálně srovnali ochlazovací efekt mikročasticové ledové tříště (microparticulate saline slurry, 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. Autoři také prezentují kalkulaci tepelné kapacity ochlazovacího média (neboli entalpie) ve vztahu k použití v biologickém systému. V souladu s dalšími výsledky byla tepelná kapacita MPS vyšší než fyziologického roztoku. Přestože model autorů obsahuje řadu aproximací (měrná tepelná kapacita organismu, virtuální předpoklad proporcionální distribuce roztoku v organismu, odhad množství ledu v MPS), jedná se o perspektivní cestu realizace podobných studií v budoucnu.

V roce 2012 Miclescu et al. [134] publikovali experimentální studii hodnotící hemodynamické a histologické důsledky podání chladného Ringerova roztoku nebo chladného hypertonického hyperonkotického roztoku při indukci TH na prasečím modelu srdeční zástavy. Experimentální zvířata byla randomizována k rychlému podání 4 °C chladného Ringerova roztoku v dávce 30 ml/kg (skupina M, $n=10$), nebo k aplikaci 4 °C chladné směsi hypertonického 7,5 % vodního roztoku NaCl a 6 % dextransu v dávce 3 ml/kg (skupina L, $n=10$). Zatímco ve skupině L byla pozorována redukce histologických známek edému mozku, ve skupině M bylo zaznamenáno menší neuronální poškození. Proto z těchto výsledků nelze jednoznačně odvodit, který roztok má větší neuroprotektivní efekt. Zajímavé je, že medián času potřebného k dosažení cílové TT 34 °C v a. pulmonalis byl srovnatelný v obou skupinách (skupina M: $48,8 \pm 8,6$ min., skupina L: $51,5 \pm 7,8$ min., $p>0,05$). To znamená, že hypertonický hyperonkotický roztok by musel disponovat desetkrát vyšší ochlazovací účinností. To z fyzikálního hlediska není možné a je zjevné, že významnou roli muselo sehrát dodatečné povrchové ochlazování ledovými obklady.

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 také 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 organismem 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 a díky této chemicko-fyzikální vlastnosti je voda v průmyslu a energetice využívána jako účinné chladicí médium. Fyziologický roztok má MTK nižší než voda a MTK dále klesá s nárůstem koncentrace NaCl [135]. Gelofusin, koloidní roztok, má také nižší MTK než voda (4082 J/kg/°C) [136]. MTK nových koloidních roztoků doposud publikována nebyla a není ani součástí příbalového letáku či podrobnější specifikace od výrobce. 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. Proto z hlediska chemicko-fyzikálního složení zkoumaných ochlazovacích roztoků je účinnější použití fyziologického roztoku než izoonkotického roztoku hydroxyethylamylu ve fyziologickém roztoku. Tímto jsme také prokázali, že v našem „in vivo“ experimentu je různá MTK daná různým chemickým složením roztoků minimálně jednou z příčin rozdílu v ochlazovací účinnosti v obou intervenčních skupinách.

Náš experiment nepřinesl odpověď na to, zda zkoumaná ochlazovací média svým chemickým složením různě ovlivňují proces tepelné výměny v organismu. 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 ani plicní edém. V žádné skupině nebyl po ROSC pozorován výskyt neplánované srdeční zástavy ani syndrom šoku po srdeční zástavě. Masivní volumexpanze ve skupinách A a B 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. V experimentu bylo prokázáno, že nárůst hodnoty ICP po srdeční zástavě koreluje se sníženým behaviorálním skóre experimentálních zvířat [137]. Pravdou je, že v našem experimentu jsme podávali extrémní dávky chladných roztoků, přesahující maximální klinickou dávku. Výrazný nárůst ICP byl ale při použití koloidního roztoku pozorován již v polovině dávkovacího intervalu, tedy po podání cca 20 – 25 ml/kg.

Podle očekávání navodily roztoky ve skupině A i B nárůst srdečního indexu [126].

Je třeba zmínit několik limitací klinické studie PRE-COOL 4, zejména ve vztahu k potenciální aplikaci výsledků do klinické praxe. Ve studii jsme nezkoumali vliv intervence na neuronální poškození a nezjišťovali jsme efekt stejné dávky koloidního a fyziologického roztoku o pokojové teplotě. Experiment byl proveden u zvířat bez zjevného strukturálního poškození srdce před zahájením experimentu. Podané množství tekutin výrazně přesáhlo terapeutickou dávku a navíc, koloidní roztoky by měly být uchovávány při pokojové teplotě.

Na druhou stranu, nezjistili jsme žádnou zjevnou výhodu svědčící pro ochlazování metodou RIVAK pomocí koloidního roztoku. 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 organismu. 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.

4.2.5. Optimalizovaný protokol k použití RIVAK

Na základě studií publikovaných v této dizertační práci a také v odborných časopisech jsme sestavili optimalizovaný protokol k použití RIVAK v přednemocniční neodkladné péči (Obr. 8) [133, 138–140]. Byl vytvořen s cílem zajistit optimální kompromis maximální ochlazovací účinnosti, hemodynamické výhodnosti a bezpečnosti. V současné době ho používá v terénu Zdravotnická záchranná služba Středočeského kraje.

Obrázek 8 Optimalizovaný protokol pro použití RIVAK při indukci PTH.

K dispozici na vyžádání u autora dizertační práce.

PROTOKOL A CHECKLIST K PROVÁDĚNÍ PŘEDNEMOCNIČNÍ TERAPEUTICKÉ HYPOTERMIE METODOU RIVA

Proved'te, prosím, všechny úkony v pořadí, jak jsou vyjmenovány. Splnění každého kroku označte křížkem (☒).

1. Zhodnoťte indikace a kontraindikace RIVA.

INDIKACE PTH

- Dospělý pacient s ROSC po úspěšné neodkladné resuscitaci pro mimonemocniční srdeční zástavu s iniciálním defibrilovatelným nebo nedefibrilovatelným rytmem, s přetrvávajícím bezvědomím a s nutností umělé plicní ventilace. PTH může být individuálně indikována také u dětí po splnění stejných indikačních kritérií.

ABSOLUTNÍ KONTRAINDIKACE PTH

- pacient při vědomí po krátké neodkladné resuscitaci
- známé závažné onemocnění v terminálním stádiu, preexistující významná neurologická dysfunkce, status DNR/DNI
- srdeční zástava vzniklá následkem úrazu a/nebo krvácení
- známá primární koagulopatie, aktivní klinicky významné krvácení, zejména intrakraniální
- jiná příčina bezvědomí než srdeční zástava
- těžký šok s hypotenzí nereagující na podání tekutin a/nebo katecholaminů
- plicní edém v případě plánovaného nitrožilního ochlazování chladným roztokem
- recidivující komorové tachyarytmie nereagující na terapii
- bradyarytmie vyžadující transkutánní stimulaci
- náhodná hypotermie <32 °C

RELATIVNÍ KONTRAINDIKACE PTH

- gravidita
- klinicky závažná systémová infekce/sepse

2. Před zahájením PTH změřte vitální funkce – krevní tlak, tepovou frekvenci, periferní saturaci krve kyslíkem, endexpirační hodnotu CO₂ a tělesnou teplotu.

3. Zajistěte hlubokou analgosedaci a myorelaxaci.

4. Zajistěte periferní žilní vstup kanylou o průměru ≤20 G. Alternativou je intraosseální přístup.

5. Odhadněte tělesnou hmotnost, podle které určíte dávku ochlazovacího roztoku. Doporučená dávka roztoku je ≤30 ml/kg. Jako optimální se z hlediska účinnosti a hemodynamické výhodnosti jeví dávka 15 – 20 ml/kg.

6. K ochlazování použijte jakýkoliv krystaloidní, nikoliv však koloidní roztok v plastovém obalu o objemu 500 nebo 1000 ml, o teplotě 4°C.

7. Roztok aplikujte vysokoprůtokovou infuzní pumpou nebo přetlakovou manžetou rychlostí ≥4000 ml/h nebo nejrychleji jak je možné.

8. Po aplikaci 80 % iniciálního objemu infuzního vaku podávání ukončete a použijte další infuzní vak (tento postup snižuje míru ohřívání roztoku během aplikace).

9. Během ochlazování monitorujte vitální funkce standardním způsobem.

10. Po ukončení ochlazování a/nebo při předání zaznamenejte vitální funkce včetně tělesné teploty.

11. V případě trvání transportu déle než 45 min je třeba zvážit opakované podání redukované dávky ochlazovacího roztoku (cca 10 ml/kg)

RIVA...rychlá intravenózní aplikace chladného krystaloidního roztoku, PTH...přednemocniční terapeutická hypotermie, ROSC...návrat spontánní cirkulace

Použitá literatura

1. Šeblová Jana, Škulec Roman, Truhlář A. Doporučení pro používání terapeutické mírné hypotermie v přednemocniční neodkladné péči u nemocných po mimonemocniční náhlé zástavě oběhu : doporučený postup 8. 17. Urgentní medicína 2010;13:22–5.
2. Skulec R, Truhlar A, Šeblová 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.
3. Truhlar A, Skulec R, Rozsival P, Cerný V. Efficient prehospital induction of therapeutic hypothermia via intraosseous infusion. Resuscitation 2010;81:262-3.
3. Škulec R, Truhlář A, Dostál P, Šeblová J, Knor J, Dostálová G, et al. Prehospital cooling by cold infusion: searching for the optimal infusion regimen. Emerg Med J 2011;28:695–9.
4. Skulec R, Truhlar A, Turek Z, Parizkova R, Dostal P, Hicks S, et al. Comparison of cold crystalloid and colloid infusions for induction of therapeutic hypothermia in a porcine model of cardiac arrest. Crit Care 2013;17:R242.

27.5.2013

RIVAK...rychlá intravenózní aplikace chladného roztoku, PTH...přednemocniční terapeutická hypotermie

5. ZÁVĚRY

Domníváme se, že realizací jedné klinické studie a dvou experimentů se podařilo splnit všechny stanovené cíle a ověřit všechny tři hypotézy.

Hypotéza 1. Implementace terapeutické hypotermie do přednemocničního ošetření pacientů úspěšně resuscitovaných pro OHCA v podmínkách České republiky vede k poklesu tělesné teploty během přednemocničního ošetření.

Prokázali jsme, že přednemocniční terapeutická hypotermie je v podmínkách České republiky proveditelná a vede ke klinicky relevantnímu poklesu tělesné teploty. První hypotéza byla potvrzena.

Hypotéza 2. Implementace terapeutické hypotermie do přednemocničního ošetření pacientů úspěšně resuscitovaných pro OHCA v podmínkách České republiky nemá negativní vliv na prognózu nemocných.

Zjistili jsme, že v podmínkách České republiky použití PTH v kombinaci s TH v nemocnici zvyšuje šanci nemocných úspěšně resuscitovaných pro mimonemocniční srdeční zástavu na příznivý neurologický výsledek v následném období. Tento výsledek však vyžaduje začlenění PTH do kontextu správné a komplexní přednemocniční i nemocniční neuroprotektivní a kardioprotektivní poresuscitační péče, která obsahuje výběr správného primárního cílového zdravotnického zařízení, bezprostřední pokračování v protokolu TH v nemocnici, indikace a provedení dPCI, pokud je indikovaná, časná dosažení hemodynamických cílů, péče o ventilaci, glykemii obecně standardní péči o kriticky nemocného. Druhou hypotézu jsme tedy také potvrdili.

Hypotéza 3. Současnou metodiku ochlazování nitrožilní aplikací chladného infuzního roztoku lze dále optimalizovat.

Výsledky klinické studie a experimentů nám umožnily optimalizovat protokol PTH 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 redukováného bolusu ochlazovacího roztoku. Nejvhodnější je krystaloidní roztok v plastových baleních o objemu 500 a 1000 ml, podávaný rychlostí ≥ 4000 ml/hod. a po aplikaci 80 % iniciálního

objemu infuzního vaku podávání ukončíme a použijeme další infuzní vak (Obr. 8). I třetí hypotéza byla potvrzena.

6. VYUŽITÍ ZÍSKANÝCH POZNATKŮ V PRAXI

Všechny výsledky klinické studie a experimentálních prací uvedených v dizertační práci byly publikovány v domácím i zahraničním odborném tisku a prezentovány na domácích i zahraničních kongresech a školicích akcích.

Zejména výsledky klinické studie PRE-COOL přispěly k implementaci PTH do rutinní přednemocniční neodkladné péče. Implementace dosáhla až 41 % s potenciálem k dalšímu růstu [126].

Optimalizovaný protokol metody RIVAK (kapitola 4.2.5., Obr. 8) povede k efektivnějšímu a bezpečnějšímu používání PTH metodou RIVAK. Již nyní je v praxi používán a bude zařazen do aktualizace Doporučení pro používání TH v přednemocniční péči v roce 2014.

7. 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. 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.
3. Braun P, Herff H, Paal P: The Lazarus phenomenon–false positive death certifications and auto-resuscitation cases covered in lay press. *Resuscitation* 2011, 82:1363–4.
4. 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.
5. 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.
6. Laurent I, Monchi M, Chiche J-D, Joly L-M, Spaulding C, Bourgeois B, Cariou A, Rozenberg A, Carli P, Weber S, Dhainaut J-F: Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 2002, 40:2110–6.
7. Checchia PA, Sehra R, Moynihan J, Daher N, Tang W, Weil MH: Myocardial injury in children following resuscitation after cardiac arrest. *Resuscitation* 2003, 57:131–7.
8. Tang W, Weil MH, Sun S, Noc M, Yang L, Gazmuri RJ: Epinephrine Increases the Severity of Postresuscitation Myocardial Dysfunction. *Circulation* 1995, 92:3089–3093.
9. Vasquez A, Kern KB, Hilwig RW, Heidenreich J, Berg RA, Ewy GA: Optimal dosing of dobutamine for treating post-resuscitation left ventricular dysfunction. *Resuscitation* 2004, 61:199–207.
10. Hékimian G, Baugnon T, Thuong M, Monchi M, Dabbane H, Jaby D, Rhaoui A, Laurent I, Moret G, Fraisse F, Adrie C: Cortisol levels and adrenal reserve after successful cardiac arrest resuscitation. *Shock* 2004, 22:116–9.

11. 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.
12. 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.
13. Tømte O, Andersen GØ, Jacobsen D, Drægni T, Auestad B, Sunde K: Strong and weak aspects of an established post-resuscitation treatment protocol-A five-year observational study. *Resuscitation* 2011, 82:1186–93.
14. Werling M, Thorén A-B, Axelsson C, Herlitz J: Treatment and outcome in post-resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest when a modern therapeutic approach was introduced. *Resuscitation* 2007, 73:40–5.
15. Kern KB: Cardiac receiving centers: beyond hypothermia. *Curr Opin Crit Care* 2012, 18:246–50.
16. Padkin A: Glucose control after cardiac arrest. *Resuscitation* 2009, 80:611–2.
17. 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.
18. Rivers EP, Coba V, Whitmill M: Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: a contemporary review of the literature. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008, 21:128–40.
19. Gaieski DF, Band R a, Abella BS, Neumar RW, Fuchs BD, Kolansky DM, Merchant RM, Carr BG, Becker LB, Maguire C, Klair A, Hylton J, Goyal M: Early goal-directed hemodynamic optimization combined with therapeutic hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2009, 80:418–24.
20. Balan IS, Fiskum G, Hazelton J, Cotto-Cumba C, Rosenthal RE: Oximetry-guided reoxygenation improves neurological outcome after experimental cardiac arrest. *Stroke* 2006, 37:3008–13.
21. Coles JP, Fryer TD, Coleman MR, Smielewski P, Gupta AK, Minhas PS, Aigbirhio F, Chatfield DA, Williams GB, Boniface S, Carpenter TA, Clark JC, Pickard JD, Menon DK: Hyperventilation following head injury: effect on ischemic burden and cerebral oxidative metabolism. *Crit Care Med* 2007, 35:568–78.
22. Aufderheide TP, Lurie KG: Death by hyperventilation: a common and life-threatening problem during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 2004, 32(9 Suppl):S345–51.

23. Sandroni C, D'Arrigo S: Management of oxygen and carbon dioxide pressure after cardiac arrest. *Minerva Anesthesiol* 2014.
24. Ingvar M: Cerebral blood flow and metabolic rate during seizures. Relationship to epileptic brain damage. *Ann N Y Acad Sci* 1986, 462:194–206.
25. 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.
26. Ošťádal P: Ischemicko-reperfuzní poškození po srdeční zástavě a protektivní účinky hypotermie. 2009, 11:11–15.
27. Polderman KH: Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med* 2009, 37(7 Suppl):S186–202.
28. Liu L, Yenari MA: Therapeutic hypothermia: neuroprotective mechanisms. *Front Biosci* 2007, 12:816–25.
29. Busto R, Globus MY, Dietrich WD, Martinez E, Valdes I, Ginsberg MD: Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke* 1989, 20:904–910.
30. Kataoka K, Yanase H: Mild hypothermia--a revived countermeasure against ischemic neuronal damages. *Neurosci Res* 1998, 32:103–17.
31. Globus MY, Busto R, Lin B, Schnippering H, Ginsberg MD: Detection of free radical activity during transient global ischemia and recirculation: effects of intraischemic brain temperature modulation. *J Neurochem* 1995, 65:1250–6.
32. Lei B, Tan X, Cai H, Xu Q, Guo Q: Effect of moderate hypothermia on lipid peroxidation in canine brain tissue after cardiac arrest and resuscitation. *Stroke* 1994, 25:147–52.
33. Xu L, Yenari MA, Steinberg GK, Giffard RG: Mild hypothermia reduces apoptosis of mouse neurons in vitro early in the cascade. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002, 22:21–8.
34. Huang ZG, Xue D, Preston E, Karbalai H, Buchan AM: Biphasic opening of the blood-brain barrier following transient focal ischemia: effects of hypothermia. *Can J Neurol Sci* 1999, 26:298–304.
35. Fischer S, Renz D, Wiesnet M, Schaper W, Karliczek GF: Hypothermia abolishes hypoxia-induced hyperpermeability in brain microvessel endothelial cells. *Brain Res Mol Brain Res* 1999, 74:135–44.
36. Hypothermia after Cardiac Arrest Group: Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002, 346:549–556.

37. 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.
38. Šeblová J, Škulec R, Truhlář A: Doporučení pro používání terapeutické mírné hypotermie v přednemocniční neodkladné péči u nemocných po mimonemocniční náhlé zástavě oběhu : doporučený postup č. 17. *Urgent medicína* 2010, 13:22–25.
39. Holzer M, Müllner M, Sterz F, Robak O, Kliegel A, Losert H, Sodeck G, Uray T, Zeiner A, Laggner AN: Efficacy and safety of endovascular cooling after cardiac arrest: cohort study and Bayesian approach. *Stroke* 2006, 37:1792–7.
40. Storm C, Steffen I, Schefold JC, Krueger A, Oppert M, Jörres A, Hasper D: Mild therapeutic hypothermia shortens intensive care unit stay of survivors after out-of-hospital cardiac arrest compared to historical controls. *Crit Care* 2008, 12:R78.
41. Don CW, Longstreth WT, Maynard C, Olsufka M, Nichol G, Ray T, Kupchik N, Deem S, Copass MK, Cobb LA, Kim F: Active surface cooling protocol to induce mild therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: a retrospective before-and-after comparison in a single hospital. *Crit Care Med* 2009, 37:3062–9.
42. Nagao K, Kikushima K, Watanabe K, Tachibana E, Tominaga Y, Tada K, Ishii M, Chiba N, Kasai A, Soga T, Matsuzaki M, Nishikawa K, Tateda Y, Ikeda H, Yagi T: Early Induction of Hypothermia During Cardiac Arrest Improves Neurological Outcomes in Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest Who Undergo Emergency Cardiopulmonary Bypass and Percutaneous Coronary Intervention. *Circ J* 2010, 74:77–85.
43. Biarent D, Bingham R, Eich C, López-Herce J, Maconochie I, Rodríguez-Núñez A, Rajka T, Zideman D: European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 6. Paediatric life support. *Resuscitation* 2010, 81:1364–88.
44. Testori C, Sterz F, Behringer W, Haugk M, Uray T, Zeiner A, Janata A, Arrich J, Holzer M, Losert H: Mild therapeutic hypothermia is associated with favourable outcome in patients after cardiac arrest with non-shockable rhythms. *Resuscitation* 2011, 82:1162–7.
45. Dostál P, Černý V, Cvachovec K, Ševčík P, Šeblová J, Truhlář A, Škulec R: Konsensuální stanovisko k použití terapeutické hypotermie. *Urgent medicína* 2009, 12:31–33.
46. 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.
47. Hein OV, Triltsch A, von Buch C, Kox WJ, Spies C: Mild hypothermia after near drowning in twin toddlers. *Crit Care* 2004, 8:R353–7.

48. Hovdenes J, Laake JH, Aaberge L, Haugaa H, Bugge JF: Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: experiences with patients treated with percutaneous coronary intervention and cardiogenic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007, 51:137–42.
49. Skulec R, Truhlar A, Knor J, Seblova J, Cerny V: The practice of therapeutic mild hypothermia in cardiac arrest survivors in the Czech republic. *Minerva Anesthesiol* 2010, 76:617–23.
50. Hoedemaekers CW, Ezzahti M, Gerritsen A, van der Hoeven JG: Comparison of cooling methods to induce and maintain normo- and hypothermia in intensive care unit patients: a prospective intervention study. *Crit Care* 2007, 11:R91.
51. Uray T, Malzer R: Out-of-hospital surface cooling to induce mild hypothermia in human cardiac arrest: a feasibility trial. *Resuscitation* 2008, 77:331–8.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. Bernard S a, Rosalion A: Therapeutic hypothermia induced during cardiopulmonary resuscitation using large-volume, ice-cold intravenous fluid. *Resuscitation* 2008, 76:311–3.

58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. Bruel C, Parienti J-J, Marie W, Arrot X, Daubin C, Du Cheyron D, Massetti M, Charbonneau P: Mild hypothermia during advanced life support: a preliminary study in out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care* 2008, 12:R31.
65. Drábek T: Emergency Preservation and Resuscitation - nová šance pro oběti traumatické srdeční zástavy. *Anesteziol Intenziv medicína* 2007, 18:351–356.
66. Plattner O, Kurz A, Sessler DI, Ikeda T, Christensen R, Marder D, Clough D: Efficacy of intraoperative cooling methods. *Anesthesiology* 1997, 87:1089–95.
67. Menguy R, Masters YF: Influence of cold on stress ulceration and on gastric mucosal blood flow and energy metabolism. *Ann Surg* 1981, 194:29–34.
68. De Waard MC, Biermann H, Brinckman SL, Appelman YE, Driessen RH, Polderman KH, Girbes AR, Beishuizen A: Automated peritoneal lavage: an extremely rapid and safe way to induce hypothermia in post-resuscitation patients. *Crit Care* 2013, 17:R31.

69. Diring MN: Treatment of fever in the neurologic intensive care unit with a catheter-based heat exchange system. *Crit Care Med* 2004, 32:559–64.
70. Schmutzhard E, Engelhardt K, Beer R, Brössner G, Pfausler B, Spiss H, Unterberger I, Kampfl A: Safety and efficacy of a novel intravascular cooling device to control body temperature in neurologic intensive care patients: a prospective pilot study. *Crit Care Med* 2002, 30:2481–8.
71. Al-Senani FM, Graffagnino C, Grotta JC, Saiki R, Wood D, Chung W, Palmer G, Collins K a: A prospective, multicenter pilot study to evaluate the feasibility and safety of using the CoolGard System and Icy catheter following cardiac arrest. *Resuscitation* 2004, 62:143–50.
72. Wolff B, Machill K, Schumacher D, Schulzki I, Werner D: Early achievement of mild therapeutic hypothermia and the neurologic outcome after cardiac arrest. *Int J Cardiol* 2009, 133:223–8.
73. Arrich J: Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care Med* 2007, 35:1041–7.
74. Pichon N, Amiel JB, François B, Dugard A, Etchecopar C, Vignon P: Efficacy of and tolerance to mild induced hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest using an endovascular cooling system. *Crit Care* 2007, 11:R71.
75. Wolff B, Machill K, Schumacher D, Schulzki I, Werner D: Early achievement of mild therapeutic hypothermia and the neurologic outcome after cardiac arrest. *Int J Cardiol* 2009, 133:223–8.
76. Simosa HF, Petersen DJ, Agarwal SK, Burke P a, Hirsch EF: Increased risk of deep venous thrombosis with endovascular cooling in patients with traumatic head injury. *Am Surg* 2007, 73:461–4.
77. Safar P, Behringer W, Böttiger BW, Sterz F: Cerebral resuscitation potentials for cardiac arrest. *Crit Care Med* 2002, 30(4 Suppl):S140–4.
78. Nagao K, Hayashi N, Kanmatsuse K, Arima K, Ohtsuki J, Kikushima K, Watanabe I: Cardiopulmonary cerebral resuscitation using emergency cardiopulmonary bypass, coronary reperfusion therapy and mild hypothermia in patients with cardiac arrest outside the hospital. *J Am Coll Cardiol* 2000, 36:776–83.
79. Behringer W, Safar P, Wu X, Nozari A, Abdullah A, Stezoski SW, Tisherman SA: Venovenous extracorporeal blood shunt cooling to induce mild hypothermia in dog experiments and review of cooling methods. *Resuscitation* 2002, 54:89–98.

80. Hong S-B, Koh Y, Shim T-S, Lee SD, Kim WS, Kim DS, Kim WD, Lim C-M: Physiologic characteristics of cold perfluorocarbon-induced hypothermia during partial liquid ventilation in normal rabbits. *Anesth Analg* 2002, 94:157–62, table of contents.
81. Harris SB, Darwin MG, Russell SR, O'Farrell JM, Fletcher M, Wowk B: Rapid (0.5 degrees C/min) minimally invasive induction of hypothermia using cold perfluorochemical lung lavage in dogs. *Resuscitation* 2001, 50:189–204.
82. Mori K, Saito J, Kurata Y, Takeyama Y, Itoh Y, Kaneko M, Asai Y, Renzi FP, Dickson EW: Rapid development of brain hypothermia using femoral-carotid bypass. *Acad Emerg Med* 2001, 8:303–8.
83. 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.
84. Storm C, Schefold JC, Kerner T, Schmidbauer W, Gloza J, Krueger A, Jörres A, Hasper D: Prehospital cooling with hypothermia caps (PreCoCa): a feasibility study. *Clin Res Cardiol* 2008, 97:768–72.
85. Castrén M, Nordberg P, Svensson L, Taccone F, Vincent J-L, Desruelles D, Eichwede F, Mols P, Schwab T, Vergnion M, Storm C, Pesenti A, Pachl J, Guérisse F, Elste T, Roessler M, Fritz H, Durnez P, Busch H-J, Inderbitzen B, Barbut D: Intra-arrest transnasal evaporative cooling: a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness). *Circulation* 2010, 122:729–36.
86. 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.
87. Seder DB, Van der Kloot TE: Methods of cooling: practical aspects of therapeutic temperature management. *Crit Care Med* 2009, 37(7 Suppl):S211–22.
88. Nielsen N, Sunde K, Hovdenes J, Riker RR, Rubertsson S, Ståmmet 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.
89. Polderman KH, Peerdeman SM, Girbes AR: Hypophosphatemia and hypomagnesemia induced by cooling in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 2001, 94:697–705.
90. Losert H, Sterz F, Roine RO, Holzer M, Martens P, Cerchiari E, Tiainen M, Müllner M, Laggner AN, Herkner H, Bischof MG: Strict normoglycaemic blood glucose levels in the therapeutic management of patients within 12h after cardiac arrest might not be necessary. *Resuscitation* 2008, 76:214–20.

91. Lefrant J-Y, Muller L, de La Coussaye JE, Benbabaali M, Lebris C, Zeitoun N, Mari C, Saïssi G, Ripart J, Eledjam J-J: Temperature measurement in intensive care patients: comparison of urinary bladder, oesophageal, rectal, axillary, and inguinal methods versus pulmonary artery core method. *Intensive Care Med* 2003, 29:414–8.
92. Khan TA, Vohra HA, Rosin SPMD, Patel RL: EACTA Original Article Axillary and tympanic membrane temperature measurements are unreliable early after cardiopulmonary bypass. 2006:551–554.
93. Camboni D, Philipp A, Schebesch K-M, Schmid C: Accuracy of core temperature measurement in deep hypothermic circulatory arrest. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008, 7:922–4.
94. Koester R, Kaehler J, Barmeyer A, Müllerleile K, Priefler M, Soeffker G, Braune S, Nierhaus A, Meinertz T, Kluge S: Coronary angiography and intervention during hypothermia can be performed safely without cardiac arrhythmia or vasospasm. *Clin Res Cardiol* 2011, 100:1013–9.
95. Škulec R, Truhlář A, Šeblová J, Knor J, Černý V: Terapeutická hypotermie v přednemocniční péči : 8 pro versus 8 proti ? 2010, 52:721–725.
96. Noc M: Hypothermia during percutaneous coronary intervention in comatose survivors of cardiac arrest. *Signa vitae* 2010, 5(Suppl. 1):13–16.
97. 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.
98. Schefold JC, Storm C, Joerres A, Hasper D: Mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest and the risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2009, 132:387–91.
99. Manoukian S V, Feit F, Mehran R, Voeltz MD, Ebrahimi R, Hamon M, Dangas GD, Lincoff AM, White HD, Moses JW, King SB, Ohman EM, Stone GW: Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUTY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007, 49:1362–8.
100. Murphy MC, Callaway C, Guyette F RJ: Hypothermia Does Not Ameliorate Post-Cardiac Arrest Myocardial Dysfunction. *Circulation* 2010, 122(Suppl):A235.
101. Hsu C-Y, Huang C-H, Chang W-T, Chen H-W, Cheng H-J, Tsai M-S, Wang T-D, Yen Z-S, Lee C-C, Chen S-C, Chen W-J: Cardioprotective effect of therapeutic hypothermia for postresuscitation myocardial dysfunction. *Shock* 2009, 32:210–6.

102. Van den Broek MPH, Groenendaal F, Egberts ACG, Rademaker CMA: Effects of hypothermia on pharmacokinetics and pharmacodynamics: a systematic review of preclinical and clinical studies. *Clin Pharmacokinet* 2010, 49:277–94.
103. Fukuoka N, Aibiki M, Tsukamoto T, Seki K, Morita S: Biphasic concentration change during continuous midazolam administration in brain-injured patients undergoing therapeutic moderate hypothermia. *Resuscitation* 2004, 60:225–30.
104. Fritz HG, Holzmayr M, Walter B, Moeritz K-U, Lupp A, Bauer R: The effect of mild hypothermia on plasma fentanyl concentration and biotransformation in juvenile pigs. *Anesth Analg* 2005, 100:996–1002.
105. Leslie K, Bjorksten AR, Ugoni A, Mitchell P: Mild core hypothermia and anesthetic requirement for loss of responsiveness during propofol anesthesia for craniotomy. *Anesth Analg* 2002, 94:1298–303, table of contents.
106. Michelson AD, MacGregor H, Barnard MR, Kestin AS, Rohrer MJ, Valeri CR: Reversible inhibition of human platelet activation by hypothermia in vivo and in vitro. *Thromb Haemost* 1994, 71:633–40.
107. 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.
108. Young GB: Clinical practice. Neurologic prognosis after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2009, 361:605–11.
109. Sandroni C, Cavallaro F AM: Prediction of neurological outcome after cardiac arrest. In 2011 *Annu Updat Intensive Care Emerg Med*. Edited by Vincent J. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011:654–663.
110. Blondin N a, Greer DM: Neurologic prognosis in cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *Neurologist* 2011, 17:241–8.
111. Rittenberger JC, Sangl J, Wheeler M, Guyette FX, Callaway CW: Association between clinical examination and outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* 2010, 81:1128–32.
112. Rossetti AO, Oddo M, Logroscino G, Kaplan PW: Prognostication after cardiac arrest and hypothermia: a prospective study. *Ann Neurol* 2010, 67:301–7.

113. Leary M, Fried DA, Gaieski DF, Merchant RM, Fuchs BD, Kolansky DM, Edelson DP, Abella BS: Neurologic prognostication and bispectral index monitoring after resuscitation from cardiac arrest. *Resuscitation* 2010, 81:1133–7.
114. 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.
115. Abella BS, Zhao D, Alvarado J, Hamann K, Vanden Hoek TL, Becker LB: Intra-arrest cooling improves outcomes in a murine cardiac arrest model. *Circulation* 2004, 109:2786–91.
116. Kuboyama K, Safar P, Radovsky A, Tisherman SA, Stezoski SW, Alexander H: Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 1993, 21:1348–58.
117. Nielsen N, Wetterslev J, al-Subaie N, Andersson B, Bro-Jeppesen J, Bishop G, Brunetti I, Cranshaw J, Cronberg T, Edqvist K, Erlinge D, Gasche Y, Glover G, Hassager C, Horn J, Hovdenes J, Johnsson J, Kjaergaard J, Kuiper M, Langørgen J, Macken L, Martinell L, Martner P, Pellis T, Pelosi P, Petersen P, Persson S, Rundgren M, Saxena M, Svensson R, et al.: Target Temperature Management after out-of-hospital cardiac arrest--a randomized, parallel-group, assessor-blinded clinical trial--rationale and design. *Am Heart J* 2012, 163:541–8.
118. Guly HR: ABCDEs. *Emerg Med J* 2003, 20:358.
119. Zipes DP, Camm a J, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones M a, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Smith SC, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt S a, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Blanc J-J, Budaj A, Dean V, Deckers JW, et al.: ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Com. Volume 114; 2006:e385–484.
120. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M: Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008, 29:2909–45.

121. Kaiser GM, Frühauf NR: Method of intracranial pressure monitoring and cerebrospinal fluid sampling in swine. *Lab Anim* 2007, 41:80–5.
122. 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.
123. Franek O, Pokorna M, Sukupova P: Pre-hospital cardiac arrest in Prague, Czech Republic--the Utstein-style report. *Resuscitation* 2010, 81:831–5.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. Kampmeyer M, Callaway C: Method of cold saline storage for prehospital induced hypothermia. *Prehosp Emerg Care* 2009, 13:81–4.
129. Kamel YM, Jefferson P, Ball DR: Cooling intravenous fluids by refrigeration: implications for therapeutic hypothermia. *Emerg Med J* 2009, 26:609–10.
130. Mader TJ: The effect of ambient temperature on cold saline during simulated infusion to induce therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2009, 80:766–8.
131. Santos D, Carron P-N, Yersin B, Pasquier M: EZ-IO(®) intraosseous device implementation in a pre-hospital emergency service: A prospective study and review of the literature. *Resuscitation* 2013, 84:440–5.
132. Reades R, Studnek JR, Vandeventer S, Garrett J: Intraosseous versus intravenous vascular access during out-of-hospital cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med* 2011, 58:509–16.
133. Truhlar A, Skulec R, Rozsival P, Cerny V: Efficient prehospital induction of therapeutic hypothermia via intraosseous infusion. *Resuscitation* 2010, 81:262–3.

134. Miclescu A, Sharma HS, Wiklund L: Crystalloid vs. hypertonic crystalloid-colloid solutions for induction of mild therapeutic hypothermia after experimental cardiac arrest. *Resuscitation* 2012.
135. Kaye, GVC, Laby T: Tables of physical and chemical constants. In *Tables Phys Chem constants*. 14th edition. London: Longman; 1973:54–55.
136. Blake a S, Petley GW, Deakin CD: Effects of changes in packed cell volume on the specific heat capacity of blood: implications for studies measuring heat exchange in extracorporeal circuits. *Br J Anaesth* 2000, 84:28–32.
137. Hagl C, Khaladj N, Weisz DJ, Zhang N, Guo LJ, Bodian C a, Spielvogel D, Griep RB: Impact of high intracranial pressure on neurophysiological recovery and behavior in a chronic porcine model of hypothermic circulatory arrest. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002, 22:510–6.
138. 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.
139. 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.
140. 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.