

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

# **DISERTAČNÍ PRÁCE**

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

Doktorský studijní program  
**Chirurgie**

**Vasopresin a jeho analogy v terapii  
náhlé zástavy oběhu**

**Vasopressin and its analogues in treatment  
of cardiac arrest**

**MUDr. Anatolij Truhlář, FERC**

Školitel: prof. MUDr. Černý Vladimír, Ph.D., FCCM

Hradec Králové, 2015

Obhajoba dne: .....

## **Prohlášení**

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační 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, 15. června 2015

podpis autora

## Poděkování

Dovoluji si poděkovat svému školiteli prof. MUDr. Vladimírovi Černému, Ph.D., FCCM za péči, kterou věnoval mému odbornému vzdělávání a vedení v postgraduálním studiu. Nemenší dík patří přednostovi Kardiochirurgické kliniky prof. MUDr. Janu Dominikovi, CSc., který byl mým školitelem v prvním ročníku studia.

Dále děkuji všem spolupracovníkům z Fakultní nemocnice Hradec Králové, zejména MUDr. Zdeňkovi Turkovi, Ph.D., MUDr. Romanovi Škulcovi, Ph.D., Bc. Daně Kodejškové a Bc. Jitce Suchánkové za jejich vstřícnost a pomoc s přípravou materiálu, realizací experimentu a zajištěním ošetrovatelské péče o pokusná zvířata.

Děkuji rovněž personálu Centra pokročilých studií Fakulty vojenského zdravotnictví v Hradci Králové, Univerzity obrany v Brně pod vedením MVDr. Ladislava Novotného, Ph.D., MRCVS a jeho spolupracovníkům za přípravu operačního sálu a péči o experimentální zvířata. Poděkování náleží RNDr. Evě Čermákové z Oddělení výpočetní techniky Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze za spolupráci při statistickém zpracování dat a MVDr. Martinovi Boldižárovi z Kliniky chirurgie, ortopedie a rentgenologie Univerzity veterinárního lékařství v Košicích za odborné konzultace v problematice zajištění dýchacích cest u zvířat.

Díky patří i členům mé rodiny, především mojí manželce Ditě Truhlářové, za její podporu a trpělivost v průběhu celého postgraduálního studia.

Experimentální část práce byla podpořena grantem IGA Ministerstva zdravotnictví České republiky NS10383-2 „Nové terapeutické postupy základní a rozšířené neodkladné resuscitace na zvířecím modelu fibrilace komor“ a výzkumným záměrem Fakultní nemocnice Hradec Králové MZO 00179906 „Nové diagnostické indikátory a léčebné postupy v závislosti na různých obdobích života s důrazem na stáří“.

# Obsah

<b>1. POUŽITÉ ZKRATKY .....</b>	<b>6</b>
<b>2. ÚVOD DO PROBLEMATIKY .....</b>	<b>8</b>
2.1. KLINICKÝ VÝZNAM FARMAKOTERAPIE NÁHLÉ ZÁSTAVY OBĚHU .....	10
2.1.1. <i>Epidemiologické údaje</i> .....	10
2.1.2. <i>Etiologie náhlé zástavy oběhu</i> .....	12
2.1.3. <i>Řetězec přežití</i> .....	14
2.1.4. <i>Obecné principy léčby náhlé zástavy oběhu</i> .....	15
2.2. VÝZNAM VASOPRESORŮ PŘI ROZŠÍŘENÉ NEODKLADNÉ RESUSCITACI .....	18
2.2.1. <i>Adrenergní systém</i> .....	20
2.2.2. <i>Adrenergní odpověď</i> .....	23
2.2.3. <i>Adrenalin</i> .....	25
2.2.4. <i>Nežádoucí účinky adrenalinu</i> .....	25
2.2.5. <i>Recentní klinické studie s adrenalinem</i> .....	27
2.3. VASOPRESIN .....	28
2.3.1. <i>Historické poznámky</i> .....	28
2.3.2. <i>Struktura a syntéza vasopresinu</i> .....	29
2.3.3. <i>Sekrece vasopresinu</i> .....	29
2.3.4. <i>Metabolismus vasopresinu</i> .....	31
2.3.5. <i>Farmakologické účinky</i> .....	32
2.3.6. <i>Vasopresin v léčbě náhlé zástavy oběhu</i> .....	33
2.3.7. <i>Klinické studie s vasopresinem</i> .....	34
2.3.8. <i>Dávkování vasopresinu</i> .....	35
2.4. TERLIPRESIN .....	36
2.4.1. <i>Základní charakteristika</i> .....	36
2.4.2. <i>Terlipresin v klinické praxi</i> .....	37
2.4.3. <i>Experimentální studie se zástavou oběhu</i> .....	37
2.4.4. <i>Terlipresin v léčbě náhlé zástavy oběhu</i> .....	38
2.4.5. <i>Dávkování terlipresinu</i> .....	39
2.5. DESMOPRESIN .....	39
<b>3. CÍLE A HYPOTÉZA DISERTAČNÍ PRÁCE .....</b>	<b>40</b>
3.1. VÝCHODISKA .....	40
3.2. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE .....	41
3.2.1. <i>Primární cíle</i> .....	41
3.2.2. <i>Sekundární cíle</i> .....	41
3.3. HYPOTÉZA .....	42

<b>4. EXPERIMENTÁLNÍ STUDIE .....</b>	<b>43</b>
4.1. ÚVOD.....	43
4.2. MATERIÁL A METODIKA .....	43
4.2.1. Soubor pokusných zvířat a materiálové vybavení.....	43
4.2.2. Příprava pokusných zvířat .....	45
4.2.3. Monitorace.....	46
4.2.4. Experimentální protokol studie TERCA.....	54
4.2.5. Statistická analýza.....	58
4.3. VÝSLEDKY .....	59
4.4. DISKUZE .....	64
4.4.1. Účinek terlipresinu během déletrvající KPR.....	64
4.4.2. Experimentální model a jeho specifika .....	65
4.4.3. Makrohemodynamické vs. mikrohemodynamické parametry .....	67
4.4.4. Limitace výsledků experimentu TERCA.....	67
4.4.5. Kritické zhodnocení klinických studií s adrenalinem.....	69
4.4.6. Kritické zhodnocení klinických studií s vasopresinem .....	72
4.4.7. Kritické zhodnocení klinických studií s terlipresinem.....	73
4.4.8. Vytvoření standardizovaného experimentálního modelu NZO .....	74
4.4.9. Závěry experimentu TERCA.....	77
<b>5. SOUHRN VÝSLEDKŮ .....</b>	<b>78</b>
5.1. SHRNUTÍ POZNATKŮ O KLINICKÉM VÝZNAMU VASOPRESORŮ PŘI KPR.....	78
5.2. EXPERIMENTÁLNÍ STUDIE TERCA .....	78
5.2.1. Posouzení účinku terlipresinu na perfuzi vitálně důležitých orgánů při KPR.....	78
5.2.2. Vytvoření funkčního modelu NZO na velkých pokusných zvířatech .....	79
5.3. MOŽNOST APLIKACE VÝSLEDKŮ DO KLINICKÉ PRAXE .....	80
<b>6. ZÁVĚR .....</b>	<b>81</b>
<b>7. POUŽITÁ LITERATURA .....</b>	<b>83</b>

## 1. Použité zkratky

ABG	arteriální krevní plyny (arterial blood gases)
ACTH	adrenokortikotropní hormon (adrenocorticotropic hormone)
ADR	adrenalin
AED	automatizovaný externí defibrilátor
AHA	American Heart Association
ANOVA	analýza variance
ANP	atriální natriuretický peptid
AVP	arginin-vasopresin
BE	deficit bází (base excess)
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát
CNS	centrální nervový systém
CorPP	koronární perfuzní tlak (coronary perfusion pressure)
CPC	cerebral performance category
CPP	mozkový perfuzní tlak (cerebral perfusion pressure)
CRH	kortikotropin uvolňující hormon (corticotropin-releasing hormone)
CVP	centrální žilní tlak (central venous pressure)
DAP	diastolický tlak v aortě (diastolic aortic pressure)
EBM	medicína založená na důkazech (evidence based medicine)
EKG	elektrokardiografický záznam
ERC	Evropská resuscitační rada (European Resuscitation Council)
EURECA	European Registry of Cardiac Arrest
EtCO <sub>2</sub>	parciální tlak oxidu uhličitého ve vydechovaném vzduchu
FiO <sub>2</sub>	inspirační frakce kyslíku ve vdechované směsi
GCS	Glasgow Coma Score
i. o.	intraoseální podání
i. v.	nitrožilní podání
ICP	nitrolební tlak (intracranial pressure)
IGA	interní grantová agentura
ILCOR	International Liaison Committee on Resuscitation
KARIM	Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny
KPR	kardiopulmonální resuscitace

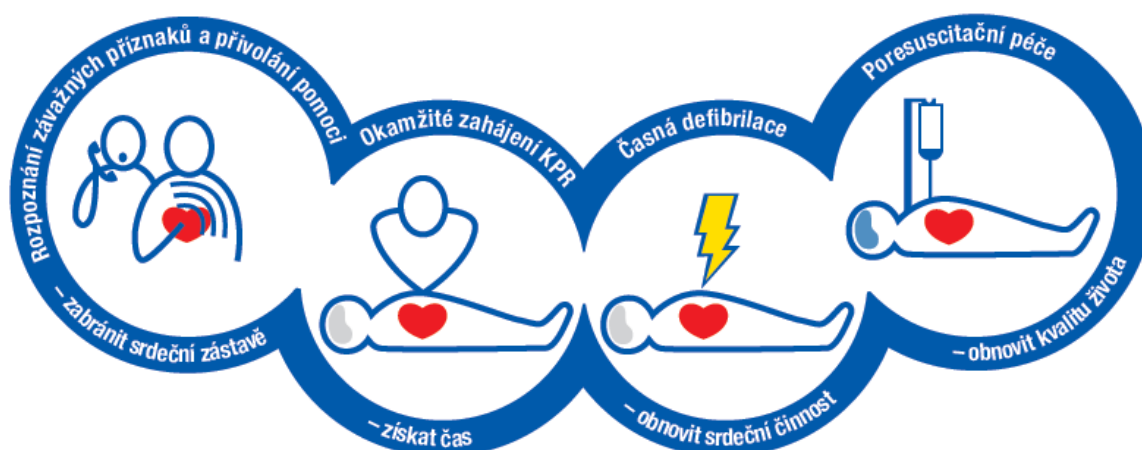
LSD	least significant difference
LOE	úroveň kvality důkazů (level of evidence)
MAP	střední hodnota tlaku v aortě (mean aortal pressure)
NO	oxid dusnatý
NZO	náhlá zástava oběhu
OR	poměr šancí (odds ratio)
$P_aCO_2$	parciální tlak oxidu uhličitého v arteriální krvi
$P_aO_2$	parciální tlak kyslíku v arteriální krvi
PCAS	syndrom po srdeční zástavě (post-cardiac arrest syndrome)
PCN	parvocelulární neuron
pH	záporný dekadický logaritmus koncentrace vodíkových iontů
PEA	bezpulzová elektrická aktivita (pulseless electrical activity)
PNP	přednemocniční neodkladná péče
PVR	periferní vaskulární rezistence
PVN	paraventrikulární jádro (paraventricular nucleus)
RAP	tlak v pravé srdeční síni (right atrial pressure)
RCT	randomizovaná klinická studie (randomized controlled study)
ROSC	obnovení spontánního oběhu (return of spontaneous circulation)
RR	dechová frekvence (respiratory rate)
$SaO_2$	saturace hemoglobinu kyslíkem
SD	směrodatná odchylka (standard deviation)
SON	supraoptické jádro (supraoptical nucleus)
T	čas (time)
TANR	telefonicky asistovaná neodkladná resuscitace
TER	terlipresin
TERCA	Terlipressin in Cardiac Arrest
TF	tepová frekvence
TK	krevní tlak
TT	tělesná teplota
UPV	umělá plicní ventilace
VF	fibrilace komor (ventricular fibrillation)
$V_T$	dechový objem (tidal volume)
VT	komorová tachykardie (ventricular tachycardia)
ZZS	zdravotnická záchranná služba



## 2. Úvod do problematiky

Onemocnění kardiovaskulárního systému představují nejčastější příčinu mortality a morbidit ve vyspělých zemích. V Evropě způsobují přibližně 40 % úmrtí v populaci mladší 75 let.<sup>1</sup> Mnoha neočekávaným úmrtím v důsledku akutních komplikací ischemické choroby srdeční, např. maligní komorové dysrytmie při akutním infarktu nebo ischemii myokardu, lze zabránit správně a včas zahájenou kardiopulmonální resuscitací (KPR). KPR je klíčovou součástí tzv. řetězce přežití (*Chain of Survival*) (Obr. 1), který byl definován Evropskou resuscitační radou (ERC).<sup>2</sup> Řetězec přežití vyjadřuje hlavní determinanty příznivého klinického výsledku po KPR a zobrazuje je v časové ose od vzniku symptomů náhlé zástavy oběhu (NZO) až po specializovanou poresuscitační péči v nemocnici (Obr. 1).

Obr. 1. Řetězec přežití<sup>3</sup>



Přestože NZO postihuje v Evropě přibližně půl miliónu osob ročně, výsledky její léčby nejsou zcela uspokojivé.<sup>1,4,5</sup> Kvalitního přežití mimonemocniční NZO je dnes dosahováno při dobře fungujícím systému přednemocniční neodkladné péče a návaznosti komplexní poresuscitační péče u 10,7 % nemocných. Při fibrilaci komor (VF) nebo bezpulzové komorové tachykardii (VT) je úspěšnost léčby přibližně dvojnásobná (21,2 %).<sup>6,7</sup> Výsledky observačních studií ze Spojených států jsou podobné: medián přežití mimonemocniční NZO 8,4 %, resp. 22,0 % při VF/VT.<sup>8</sup> Nejlepších výsledků je dosaženo

při zahájení KPR svědky spatřené NZO v časné fázi VF, ale po změně rytmu v asystolii je kvalitní přežití již velmi nepravděpodobné.

Od počátků „moderní“ KPR v 60. letech minulého století je nedílnou součástí rozšířené neodkladné resuscitace používání vasopresoricky aktivních látek s cílem zvýšit perfuzní tlak vitálně důležitých orgánů: mozku a myokardu.<sup>9,10</sup> Koronární perfuzní tlak (CorPP) dosažený během KPR predikuje pravděpodobnost obnovení spontánního oběhu (ROSC, return of spontaneous circulation), zatímco mozkový perfuzní tlak (CPP) ovlivňuje rozsah poškození mozkové tkáně a následnou kvalitu přežití.<sup>11-14</sup>

Současné doporučené postupy ERC a American Heart Association (AHA) pro rozšířenou neodkladnou resuscitaci<sup>6,15</sup> zahrnují farmakoterapii jako nedílnou součást léčby navzdory skutečnosti, že u žádného léku nebyl prokázán jeho jednoznačný přínos pro dlouhodobé kvalitní přežití NZO.<sup>10,16</sup> V případě adrenalinu, který je spolu s kyslíkem lékem volby v algoritmech léčby defibrilovatelných i nedefibrilovatelných srdečních rytmů, nebyl jeho příznivý vliv na klinický výsledek dosud potvrzen žádnou klinickou randomizovanou, placebem kontrolovanou studií splňující kritéria medicíny založené na důkazech (EBM, *evidence based medicine*). Přestože nedávno publikované studie neprokázaly statisticky významný rozdíl v přežití po mimonemocniční NZO při použití nebo nepoužití adrenalinu,<sup>17,18</sup> je adrenalin nadále při KPR používán.<sup>6</sup> Úloze katecholaminů během KPR je však dnes přisuzován daleko menší význam. Kromě diskutabilního přínosu byla zjištěna řada nežádoucích účinků zprostředkovaných zejména beta-receptory sympatiku, např. proarytmogenní účinky, prohloubení dysfunkce myokardu po srdeční zástavě s oběhovou nestabilitou, zhoršení mozkové mikrocirkulace apod.<sup>19-22</sup> Účinnost katecholaminů je rovněž omezená při acidóze,<sup>23,24</sup> která je pro NZO v kombinované respirační a metabolické formě typická.<sup>25</sup>

Dosavadní experimentální a klinický výzkum zkoumal potenciál podání dalších vasopresoricky aktivních léků během KPR. Příznivé účinky byly dosud nejlépe ověřeny u vasopresinu, který je od roku 2000 možnou alternativou adrenalinu v doporučeních AHA.<sup>26-29</sup> Protože vasopresin není v evropských zemích běžně dostupný v injekční aplikační formě, byla zvažována možnost jeho náhrady běžně dostupným syntetickým analogem s prodlouženým účinkem, terlipresinem.<sup>30</sup> Terlipresin je kromě speciálních indikací v gastroenterologii rovněž využíván v intenzivní péči jako *rescue* postup při terminálním stádiu septického šoku.<sup>24</sup> Hlavním cílem takové léčby je zajištění odpovídající orgánové perfuze u pacientů, kteří nereagují na standardní léčbu katecholaminy.<sup>30-32</sup> Použití terlipresinu v terapii NZO kardiální etiologie dosud nebylo

testováno v žádné klinické studii ani experimentální studii. V odborné literatuře byly publikovány dvě kazuistiky, které ukázaly možnost jeho efektivního použití během déletrvající KPR, série případů ze specifického prostředí dětské resuscitační péče a experimentální studie prokazující účinek terlipresinu na zvířecím modelu asfyktické srdeční zástavy.<sup>33-37</sup> Hlavní předností terlipresinu je zachování jeho klinického účinku v širokém rozmezí hodnot vnitřního prostředí, zejména pH.<sup>23</sup> Vasopresin a jeho analogy patří mezi potenciálně velmi účinná farmaka, jejichž budoucí úloha při KPR dosud není zcela zřejmá.

Disertační práce obsahuje ve svém teoretickém úvodu přehled dostupných vasopresorů využitelných během KPR, jejich farmakologických účinků a potenciálního významu v kontextu dalších postupů rozšířené neodkladné resuscitace. V experimentální části práce jsou shrnuty výsledky naší pilotní studie posuzující vliv adjuvantního terlipresinu na koronární a mozkový perfuzní tlak během déletrvající KPR na zvířecím modelu NZO kardiální etiologie.<sup>38-40</sup>

## **2.1. Klinický význam farmakoterapie náhlé zástavy oběhu**

### **2.1.1. Epidemiologické údaje**

#### **Náhlá zástava oběhu mimo nemocnici**

Výsledky kvalitního přežití nemocných s mimonemocniční NZO nejsou optimální.<sup>5,41</sup> Pokrok v léčbě je omezován stárnutím populace a zvýšenou prevalencí závažných chronických onemocnění. Souhrnná data o incidenci NZO a výsledcích kvalitního přežití KPR v České republice nemáme k dispozici. Kvalitní epidemiologická data ze 6 krajů přinesou závěry mezinárodní studie *EURECA ONE*, jejíž výsledky budou zveřejněny nejdříve na konci roku 2015.<sup>42</sup>

V době první analýzy srdečního rytmu záchrannou službou se u mimonemocničních NZO vyskytuje nejčastěji asystolie (40 %), bezpulsová elektrická aktivita (PEA) je zjištěna u 20 % pacientů a defibrilovatelný rytmus (VF/VT) pouze u 25 - 30 % z nich.<sup>43</sup> Práce amerických autorů ukázala na velkém souboru téměř 12 tisíc KPR z let 2007–2008 přítomnost VF u 22,9 % nemocných<sup>8</sup>. Incidence VF zastižené po příjezdu zdravotnické záchranné služby (ZZS) se během posledních dvaceti let snižuje (Tab. 1),<sup>8,44-46</sup> přestože v době kolapsu nemocného je VF stále nejčastějším srdečním rytmem s četností 59–69 %. Přesné údaje lze získat z paměťových médií automatizovaných externích defibrilátorů (AED).<sup>47-49</sup> Před příjezdem ZZS dochází často ke změně srdečního rytmu v asystolii

vlivem globální hypoxie organismu a užívané dlouhodobé medikace (např. betablokátorů).<sup>25</sup>

**Tab. 1. Výskyt úvodního srdečního rytmu ve vybraných klinických studiích**

VF/VT = fibrilace komor/bezpulzová komorová tachykardie; PEA = bezpulzová elektrická aktivita

Autor a rok vydání publikace	KPR (n)	VF/VT (%)	Asystolie (%)	PEA (%)	Neuvedeno (%)
Gwinnutt (2000) <sup>44</sup>	1 368	31,4	24,9	37,1	6,7
Poberdy (2003)	14 720	25	36	30	9
Cooper (2006) <sup>45</sup>	2 121	23,6	20,8	42	13,6
Nichol (2008) <sup>8</sup>	11 898	23	40	20	17
Spearpoint (2008) <sup>46</sup>	2 922	20,4	29,1	46,3	4,2

### Náhlá zástava oběhu ve zdravotnických zařízeních

Incidence NZO v nemocničním prostředí je udávána ve variabilním rozmezí mezi 1–5 případy na 1000 hospitalizovaných pacientů.<sup>50</sup> Údaje z Národního registru AHA ukazují, že přežití do propuštění bylo při NZO v nemocnici 17,6 % pro všechny rytmy.<sup>51</sup> Nejčastějšími příčinami NZO byly srdeční arytmie, respirační insuficience, hypotenze nebo akutní infarkt myokardu. Defibrilovatelné rytmy přežilo do propuštění z nemocnice 37 % nemocných, zatímco při PEA nebo asystolii bylo propuštěno pouze 11,5 %.<sup>51,52</sup>

### Registr srdečních zástav

V roce 2008 vznikla pracovní skupina ERC pro přípravu jednotného evropského registru srdečních zástav EURECA (*European Registry of Cardiac Arrest*).<sup>4,5</sup> V pilotní fázi byly analyzovány údaje 12 446 resuscitací získané v pěti evropských oblastech (celkem 35 miliónů obyvatel) (Tab. 2). Incidence výjezdů zdravotnické záchranné služby k suspektní náhlé zástavě oběhu byla 65–98 případů na 100 000 obyvatel a rok. Počet KPR zahájených posádkami ZZS se pohyboval v širokém rozmezí 17–53 případů na 100 000 obyvatel a rok. Laická resuscitace byla v jednotlivých zemích prováděna u 20–60 % NZO. Přežití nemocných do okamžiku propuštění z nemocnice bylo sledováno pouze v Nizozemí (21,1 %) a ve Švédsku (8,6 %).<sup>5</sup>

**Tab. 2. Epidemiologická data mimonemocničních NZO ve vybraných zemích<sup>5</sup>**

Stát nebo region	Belgie	SRN	Andalusie	Holandsko	Švédsko
Sledovaný rok	2009	2008	2008	2008	2008
Počet obyvatel (mil.)	10,7	4,5	5,6	2,4	9
Počet výjezdů ZZS k NZO	10 533	neuveďeno	neuveďeno	1 566	neuveďeno
Incidence	98	neuveďeno	neuveďeno	65	neuveďeno
Počet zahájených KPR	5 671	1 882	955	1 116	2 822
Incidence	53,0	41,8	17,1	46,5	31,4
Kardiální etiologie	4 682	1 515	737	1 006	1 711
Incidence	44	34	13	42	19
Nekardiální etiologie	989	659	214	110	1 111
Incidence	9	14,6	3,8	4,6	12,3
Obnovení oběhu (ROSC)	neuveďeno	829	261	neuveďeno	732
Incidence	neuveďeno	18,4	4,7	neuveďeno	8,1
Přijetí do nemocnice	1 875	669	255	444	690
Incidence	17,5	14,9	4,6	18,5	7,7
Primární úspěšnost KPR	33,1 %	35,6 %	26,7 %	39,8 %	24,5 %
Propuštění z nemocnice	neuveďeno	neuveďeno	neuveďeno	235	242
Incidence	neuveďeno	neuveďeno	neuveďeno	9,9	2,6
Sekundární úspěšnost KPR	neuveďeno	neuveďeno	neuveďeno	21,1 %	8,6 %

Incidence je v tabulce uváděna jako počet nových případů na 100 000 obyvatel za rok

### 2.1.2. Etiologie náhlé zástavy oběhu

Nejčastější příčinou úmrtí ve vyspělých zemích je ischemická choroba srdeční. NZO je u dospělých zodpovědná za více než 60 % úmrtí z důvodu onemocnění koronárního řečiště. Četnost jednotlivých příčin mimonemocniční NZO ukazuje tabulka 3. Data byla získána analýzou téměř dvaceti tisíc KPR ve Skotsku. Nejčastější příčinou mimonemocniční NZO bylo onemocnění srdce (82,4 %).<sup>53</sup>

Na území hlavního města Prahy byla zjišťována etiologie mimonemocničních NZO na souboru 211 nemocných. Onemocnění srdce bylo důvodem 64,0 % zahájených KPR.<sup>54</sup> Mezi kardiální příčiny patřil zejména akutní infarkt myokardu (36,5 %), srdeční arytmie (7,6 %), plicní edém (13,3 %), jiná forma srdečního selhání (4,3 %), plicní embolie (9,5 %) nebo srdeční tamponáda (2,7 %). Onemocnění dýchacího systému způsobila 10,0 % srdečních zástav, ostatní netraumatické stavy 19,0 %, úrazy 5,7 % a tonutí 1,4 %. Příčina

NZO byla potvrzena na základě vyšetření provedených během hospitalizace nebo pitevního nálezu v případě úmrtí. Shoda mezi pracovní diagnózou stanovenou lékařem ZZS a skutečnou příčinou byla 74,4 %.<sup>54</sup>

**Tab. 3. Nejčastější příčiny mimonemocniční NZO<sup>53</sup>**

<b>Příčina NZO</b>	<b>Počet (n)</b>	<b>Relativní četnost (%)</b>
<b>Kardiální etiologie</b>	<b>17 451</b>	<b>82,4</b>
Ischemická choroba srdeční (včetně akutního infarktu myokardu), chlopenních vad, kardiomyopatie, srdečního selhání apod.		
<b>Nekardiální vnitřní příčiny</b>	<b>1 814</b>	<b>8,6</b>
Onemocnění plic (např. chronická obstrukční nemoc plicní, tumory plic, bronchiální astma)	901	4,3
Cerebrovaskulární onemocnění (např. cévní mozkové příhody)	457	2,2
Zhoubné nádory	190	0,9
Krvácení do trávicího traktu	71	0,3
Porodnické a pediatrické akutní stavy	50	0,2
Plicní embolie	38	0,2
Epilepsie	36	0,2
Endokrinní příčiny (např. diabetes mellitus)	30	0,1
Onemocnění ledvin (např. renální insuficience)	23	0,1
<b>Nekardiální vnější příčiny</b>	<b>1 910</b>	<b>9,0</b>
Úrazy	657	3,1
Asfyxie (včetně strangulace nebo obstrukce dýchacích cest cizím tělesem)	465	2,2
Intoxikace léky	411	1,9
Tonutí	105	0,5
Úraz elektrickým proudem nebo zasažení bleskem	28	0,1
Ostatní sebevraždy	194	0,9
Ostatní vnější příčiny	50	0,2
<b>Celkem</b>	<b>21 175</b>	<b>100</b>

### 2.1.3. Řetězec přežití

Prvním předpokladem zahájení léčby NZO je co nejrychlejší rozpoznání zástavy oběhu. Důraz je kladen na varovné příznaky, které mohou vzniku NZO předcházet. Ischemická bolest na hrudi je během první hodiny spojena s 21–35% rizikem vzniku NZO.<sup>55</sup> Včasné zahájení léčby vyvolávající příčiny může vzniku srdeční zástavy zcela zabránit, což zásadním způsobem zlepšuje prognózu postiženého.

Pro přivolání odborné pomoci je mimo nemocnici preferováno číslo tísňového volání 155, kdy je hovor přijat na zdravotnickém operačním středisku ZZS. Vyškolený personál dokáže na místo vzniku NZO vyslat nejbližší výjezdovou skupinu, které trvale monitoruje pomocí družicových systémů pro sledování polohy. Dále je povinen poskytnout volajícímu telefonicky asistovanou neodkladnou resuscitaci (TANR).<sup>56</sup>

Prostřední články řetězce přežití vyjadřují klíčový význam okamžitě zahájené KPR a časné defibrilace (Obr. 1). Provádění základní KPR zvyšuje přežití mimonemocniční NZO až trojnásobně.<sup>57</sup> Při zahájení KPR do 4 minut od kolapsu je pravděpodobnost přijetí nemocného do nemocnice třikrát vyšší a pravděpodobnost propuštění s dobrým neurologickým výsledkem dokonce 25x vyšší než při zahájení KPR později.<sup>58</sup> Pokud není KPR prováděna, klesá při VF šance na přežití o 10–12 % s každou minutou prodlení do defibrilace.<sup>59</sup> Pokud je v blízkosti postiženého dostupný AED, měli by svědci příhody provést defibrilaci ještě před příjezdem ZZS. U nemocných s VF může KPR s defibrilací provedenou do 3–5 minut od kolapsu zvýšit pravděpodobnost přežití až na 75 %.<sup>49</sup> Průměrný dojezdový čas ZZS je v různých zemích obvykle 5–8 minut, čas do provedení defibrilace 11–13 minut.<sup>60,61</sup> Laická KPR může tento kritický čas překlenout a zajistit alespoň bazální prokrvení srdce a mozku.

Poslední článek řetězce přežití zdůrazňuje význam poresuscitační péče pro obnovení všech orgánových funkcí. V posledních letech je pozornost věnována léčbě tzv. syndromu po srdeční zástavě (PCAS, post-cardiac arrest syndrome). Rozdíly v úrovni a rozsahu poresuscitační péče v různých zdravotnických zařízeních jsou příčinou velmi variabilních výsledků léčby srdeční zástavy.<sup>11</sup> Obnovení funkcí centrálního nervového systému ovlivňuje kvalitu dalšího života nemocného.

#### 2.1.4. Obecné principy léčby náhlé zástavy oběhu

Mezinárodní výbor pro resuscitaci ILCOR sdružuje nadnárodní odborné společnosti pro resuscitaci. Od roku 2000 reviduje v pravidelných pětiletých intervalech doporučené postupy pro KPR (tzv. *guidelines*).<sup>6,62</sup> Doporučení pro KPR mají oproti jiným doporučením odborných společností mnohem širší dopad, neboť jsou určena nejen pro profesionální poskytovatele zdravotní péče, ale rovněž pro laickou veřejnost.<sup>15</sup> Guidelines jsou vytvářeny v souladu s principy EBM a měly by poskytnout komplexní návod pro běžnou praxi. Síla důkazů je však v resuscitační medicíně zpravidla nízká a pouze část doporučení nalézá oporu v randomizovaných multicentrických studiích.<sup>43</sup> Přestože doporučení pro KPR nevyjadřují jediný správný způsob léčby, definují péči, která je považována za optimální z hlediska dosažení kvalitního přežití nemocných s NZO.<sup>6</sup>

Ze všech léčebných postupů při KPR u dospělých pacientů je největší důraz kladen na kvalitní srdeční masáž a časnou defibrilaci. Srdeční masáž je prováděna pravidelným stlačováním hrudníku frekvencí alespoň 100 stlačení za minutu do hloubky alespoň 5 cm. Po každém stlačení následuje úplné uvolnění hrudníku.<sup>6,62</sup> Vyškolení záchránci by měli provádět KPR klasickým způsobem, tzn. střídáním kompresí hrudníku a umělých vdechů v poměru 30:2. Resuscitace bez umělého dýchání je doporučena při pomoci poskytované nevyškolenými záchránci, neochotě provádět umělé dýchání a TANR. Doporučení z roku 2010 nově zmiňují možnost používání pomůcek, které vyhodnocují kvalitu kompresí hrudníku a poskytují v reálném čase zpětnou vazbu (tzv. *feedback devices*).<sup>6,62</sup> Menší důraz je nyní kladen na časné zajištění dýchacích cest tracheální intubací, pokud nemůže být provedena vysoce kvalifikovaným personálem a existuje možnost zajištění oxygenace a ventilace jiným způsobem.<sup>63</sup>

Farmakoterapie zahrnuje aplikaci kyslíku v co nejvyšší inspirační koncentraci a podání adrenalinu v dávce 1 mg i. v. nebo i. o. každých 3–5 minut. V prvních algoritmech pro KPR ze 60. let minulého století patřila aplikace adrenalinu k prioritám léčebného postupu (Obr. 2). Dnes je adrenalin podáván při léčbě defibrilovatelných rytmů až po třetím defibrilačním výboji, při léčbě asystolie nebo PEA co nejdříve po zajištění vstupu do cévního řečiště. Amiodaron v dávce 300 mg je indikován při VF nebo bezpulzové VT po třetím defibrilačním výboji. Atropin není od roku 2010 při KPR používán vůbec pro absenci důkazů o jeho prospěchu.<sup>6,62</sup> Význam farmakoterapie při resuscitaci se v posledních letech snižuje, což naznačuje aktuálně platný univerzální algoritmus pro rozšířenou neodkladnou resuscitaci (Obr. 3).



Obr. 2. Algoritmus rozšířené neodkladné resuscitace z roku 1961<sup>64</sup>

Aplikace adrenalinu v dávce 1 mg i. v. nebo 0,5 mg intrakardiálně (označeno šipkou) patřila dříve k prioritám léčebného postupu po zahájení umělého dýchání a srdeční masáže.

JOURNAL OF THE MEDICAL SOCIETY


## HEART-LUNG RESUSCITATION



### I FIRST AID: OXYGENATE THE BRAIN IMMEDIATELY

**Airway** - TILT HEAD BACK

**Breathe** - INFLATE LUNGS 2-3 TIMES. MAINTAIN HEAD TILT

**Circulate** - COMPRESS HEART ONCE A SECOND. ALTERNATE 2-3 LUNG INFLATIONS WITH 15 STERNAL COMPRESSIONS UNTIL SPONTANEOUS PULSE RETURNS.



### II START SPONTANEOUS CIRCULATION

**Drugs** - EPINEPHRINE 1.0 mg 1/4 cc of 1:1000 I.V. OR 0.5 mg INTRACARDIAC. REPEAT LARGER DOSE IF NECESSARY.

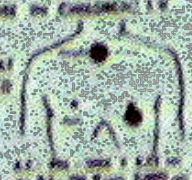
SODIUM BICARBONATE APPROXIMATELY 5.75 G/30 CC I.V. DOSE IN CHILDREN I.V. REPEAT EVERY 5 MINUTES IF NECESSARY.

**E. K. G.** - FIBRILLATION. EXTERNAL ELECTRIC DEFIBRILLATION REPEAT SHOCK EVERY 1-3 MINUTES UNTIL FIBRILLATION REVERSED.

- IF ASTYSTOLE OR WEAK BEATS EPINEPHRINE OR CALCIUM I.V.

**Fluids** - I.V. PLASMA, DEXTRAN, SALINE.

After return of spontaneous circulation use vasopressors as needed. e.g. NOREPINEPHRINE (Narapheal) I.V. 0.5%.



### III SUPPORT RECOVERY

EVALUATE AND TREAT CAUSE OF ARREST

**Gauge Hypothermia** - START WITHIN 30 MINUTES IF NO SIGN OF CNS RECOVERY

**Intensive Care** - SUPPORT VENTILATION (ALPHACRYL, PROLONGED CONTROLLED VENTILATION, GASTIC TUBE AS NECESSARY)

SUPPORT CIRCULATION

CONTROL CONVULSIONS

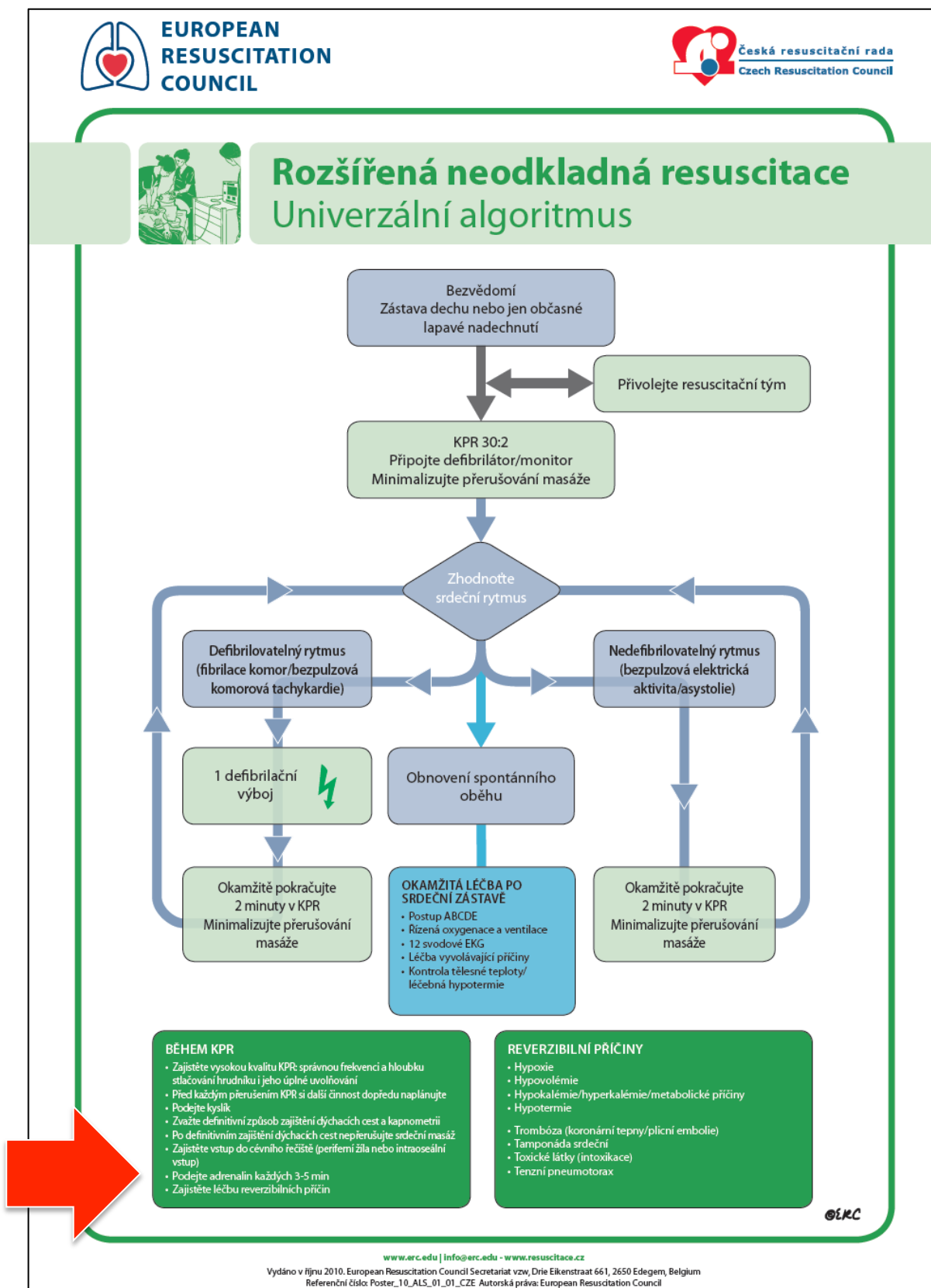
MONITOR

Figures 1, 2, 3, 4, 5, 6 of emergency resuscitation. These instructions have been arranged for the front and back of a 6x9x12 inch card which may be obtained from the Pennsylvania Heart Association or the Pennsylvania Department of Health, Harrisburg.



**Obr. 3. Univerzální algoritmus rozšířené neodkladné resuscitace z roku 2010<sup>15</sup>**

Umístění adrenalinu v algoritmu KPR (označeno šipkou) naznačuje snížení jeho významu v porovnání s dalšími prováděnými intervencemi.



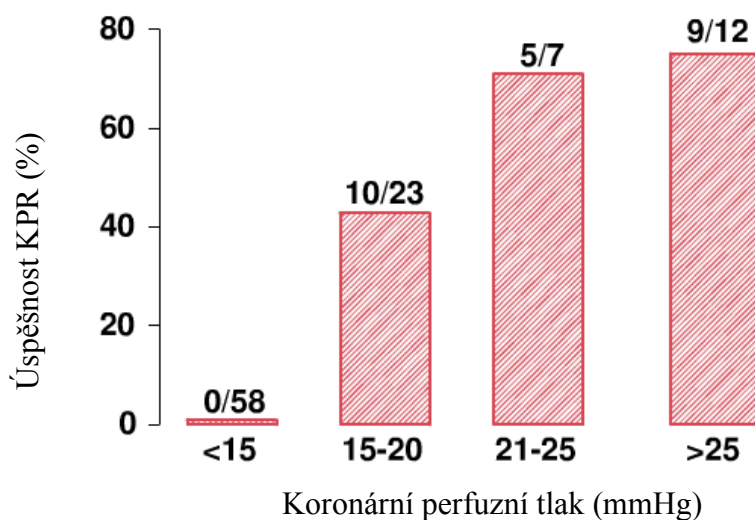
## 2.2. Význam vasopresorů při rozšířené neodkladné resuscitaci

Rozšířená neodkladná resuscitace je komplexním souborem diagnostických a léčebných opatření, která s využitím pomůcek, přístrojů a léků dočasně nahrazují čerpací funkci srdce a umožňují obnovení jeho činnosti. Cílem KPR je zajištění bazální dodávky kyslíku do buněk mozku a srdečního svalu po dobu zástavy krevního oběhu. Z hlediska potenciálu ovlivnit příznivý klinický výsledek je farmakoterapie pouze její okrajovou součástí.<sup>16</sup> Přesto je použití vasopresorů nedílnou součástí léčebných postupů už od 60. let minulého století, kdy se nepřímá srdeční masáž začala používat v praxi.<sup>9,64</sup> Pro pochopení potenciálního významu vasopresinu a jeho analogů ve farmakoterapii NZO je nezbytné shrnout úlohu a účinky katecholaminů, které jsou dosud běžně při KPR indikovány.

Zastavení krevního toku při vzniku NZO způsobuje globální celotělovou ischemii.<sup>25</sup> Dokud nedojde k ROSC, např. ukončením VF defibrilačním výbojem, koronární průtok je generován manuálně nebo přístrojově prováděnou srdeční masáží. Průtok krve myokardem závisí na tlakovém gradientu mezi aortou a pravou srdeční síní během relaxační fáze srdeční masáže (tj. fáze uvolnění tlaku na hrudník). U různých živočišných druhů byly zjištěny odlišné kritické hodnoty koronárního perfuzního tlaku (CorPP), které predikují úspěšnost KPR (20 mmHg u potkanů a psů, 10 mmHg u prasat a 15 mmHg u člověka).<sup>12,65,66</sup> Pokud je během KPR dosaženo hodnoty CorPP vyšší, pravděpodobnost dosažení ROSC se zvyšuje (Obr. 4).<sup>12</sup>

### Obr. 4. Vztah mezi CorPP a primární úspěšností KPR<sup>12</sup>

Data byla získána na souboru 100 nemocných přivezených za kontinuální KPR na urgentní příjem nemocnice, kde bylo zavedeno invazivní měření krevního tlaku.



Optimálního CorPP lze dosáhnout kvalitním prováděním srdeční masáže s dostatečnou hloubkou a frekvencí kompresí, úplným uvolňováním tlaku na hrudník mezi kompresemi, minimalizací přestávek v masáži a prevencí hyperventilace, která zvyšuje nitrohrudní tlak a snižuje tak koronární průtok.<sup>55</sup> Samotná manuální srdeční masáž však zpravidla negeneruje srdeční výdej vyšší než 20 % normy a její účinnost se s narůstajícím časem zhoršuje.<sup>67</sup> Průtok krve mozkem dosahuje při kvalitní KPR 30–40 % normy, průtok krve myokardem pouze 10–20 %. Zvýšení periferní vaskulární rezistence (PVR) je mnohdy nezbytné pro zvýšení CorPP nad kritickou prahovou hodnotu.<sup>68-70</sup>

Zástava krevního oběhu je pro lidský organizmus stresovým stimulem, který vede k neuroendokrinní odpovědi s periferní vasokonstrikcí. Některé studie prokázaly, že tento přirozený mechanismus nemusí být dostatečný.<sup>71</sup> Exogenní vasopresory jsou proto používány ke zvýšení mozkového perfuzního tlaku (CPP) a CorPP, které ovlivňují rozsah poškození mozku (tzv. *post-cardiac arrest brain injury*), resp. predikují úspěšnost defibrilace a pravděpodobnost ROSC.<sup>11,12</sup> Doporučené postupy pro KPR umožňují od roku 2000 použít v rámci farmakoterapie NZO dva z možných vasopresorů: adrenalin a vasopresin.<sup>6,72</sup>

Hlavní část disertační práce je zaměřena na úlohu vasopresinu a jeho analogů při KPR. Pro pochopení důvodů hledání účinnější náhrady běžně používaného adrenalinu, které bylo východiskem pro experimentální část práce, však nelze vasopresin a jemu příbuzné látky vytrhnout z kontextu ostatních vasopresorů, zejména katecholaminů, jejichž význam a mechanismus účinku jsou popsány v následujícím textu. Za účelem správné interpretace výsledků publikovaných klinických studií bude u jednotlivých prací vyjádřena úroveň kvality důkazů (LOE, *level of evidence*) (Tab. 4).

**Tab. 4. Mezinárodní ILCOR klasifikace studií podle síly důkazů<sup>73</sup>**

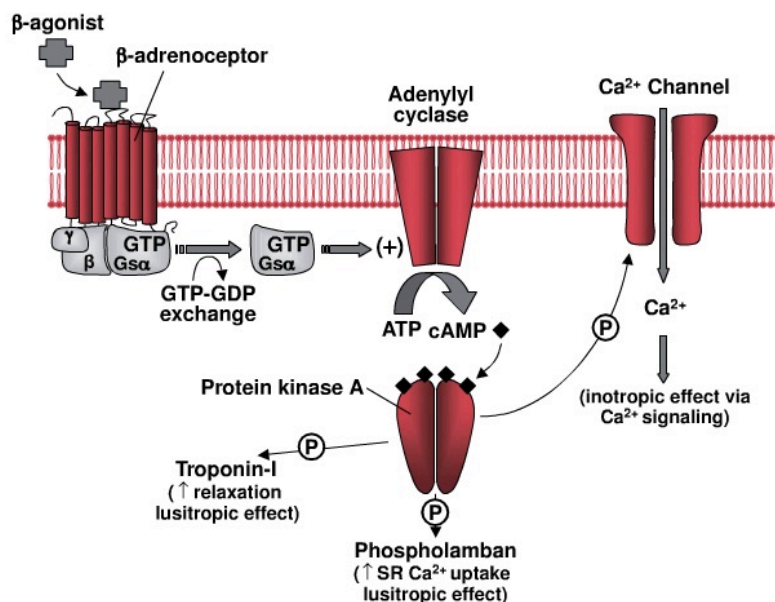
Úroveň kvality důkazů (LOE)	Typ studie
LOE 1	Randomizovaná klinická studie (RCT) nebo metaanalýza RCT
LOE 2	Studie se souběžnou kontrolní skupinou bez randomizace
LOE 3	Studie s využitím historické kontrolní skupiny
LOE 4	Studie bez kontrolní skupiny (např. série kazuistik)
LOE 5	Studie bez vztahu k cílové populaci pacientů (např. na nemocných s jiným onemocněním, experimentální studie na pokusných zvířatech, mechanické modely apod.)

### 2.2.1. Adrenergní systém

Adrenergní receptory (adrenoreceptory) jsou molekulární struktury lokalizované v cytoplazmatické membráně. Každý z receptorů má 7 domén, které jsou spojeny s tzv. proteinem G (Obr. 5). Intracelulární účinky jsou zprostředkovány několika efektorovými systémy. V srdečním svalu ovlivňují adrenergní receptory kontraktilitu, aktivitu primárního *pacemakeru* a rychlost vedení vzruchu, což způsobuje zvýšení srdečního výdeje. V cévní stěně je podobnou cestou způsobena změna tonusu hladké svaloviny (vasokonstrikce, vasodilatace). Adrenoreceptory dále ovlivňují metabolické, endokrinní, respirační, gastrointestinální, vylučovací funkce a funkce centrálního nervového systému (CNS). Mezi agonisty adrenoreceptorů patří endogenní katecholaminy (adrenalin, noradrenalin) a některé léky (isoprenalin, dobutamin, fenylephrin, methoxamin).<sup>71</sup>

#### Obr. 5. Schematické zobrazení přenosu signálu přes adrenergní receptory<sup>71</sup>

Příkladem je beta-1-receptor se sedmi transmembránovými doménami spojený s proteinem G, který po vazbě specifického agonisty (adrenalin, noradrenalin) aktivuje adenylátcyklázu. Adenylátcykláza katalyzuje tvorbu cAMP z ATP s následnou aktivací proteinkinázy A a fosforylací (P) kalciových kanálů, fosfolambanu a troponinu.



Ahlquist et al. popsali dva hlavní typy adrenoreceptorů na základě pozorování odlišného účinku po jejich stimulaci endogenními agonisty.<sup>74</sup> Receptory vedoucí k vasokonstrikci byly označeny jako alfa-receptory, ostatní způsobující vasodilataci jako beta-receptory. Do současné doby bylo popsáno celkem jejich devět subtypů.<sup>75</sup>

## **Alfa-adrenoreceptory**

Hlavní kardiovaskulární efekt zprostředkovaný stimulací alfa receptorů je vasokonstrikce, která vede v podmínkách nízkého srdečního výdeje (tzv. *low-flow state*) k redistribuci krevního toku z vitálně nedůležitých oblastí do mozku a myokardu.<sup>71</sup>

Alfa-1-receptory jsou umístěny postsynapticky v nervových zakončeních sympatiku a v řadě periferních tkání. V buňkách existuje několik efektorových mechanismů, z nichž nejdůležitější je aktivace fosfolipázy C<sub>B</sub> a inositol-trifosfátu (IP3) vedoucí k vzestupu Ca<sup>2+</sup> v cytoplasmě. Hladká svalovina potřebuje dostatečnou intracelulární koncentraci kalciových iontů pro svalovou kontrakci, včetně vasokonstrikce. Celkem byly popsány tři subtypy alfa-1-receptorů: alfa-1A, alfa-1B a alfa-1D s rozdílnou lokalizací a účinky. Subtyp alfa-1A způsobuje vasokonstrikci některých cév, např. mamární, mezenterické, hepatální, renální a pulmonální arterie, koronárních tepen v epikardu, ale rovněž duté žíly a plicních žil. Subtyp alfa-1D způsobuje kontrakci aorty a duté žíly. V koronárních tepnách může alfa-1 stimulace způsobit vasokonstrikci, pokud není současně antagonizována beta-2 stimulací. V myokardu zprostředkovávají alfa-1-receptory pozitivně inotropní efekt, ale s menší intenzitou ve srovnání s beta receptory.<sup>71</sup>

Alfa-2-adrenoreceptory jsou lokalizovány pre- i postsynapticky v CNS, v zakončeních periferních nervů a periferních tkáních. Existují celkem tři subtypy receptorů: alfa-2A, alfa-2B a alfa-2C. Stimulace presynaptických receptorů inhibuje sekreci noradrenalinu. Postsynaptické receptory alfa-2 umístěné centrálně rovněž inhibují sympatikus (např. antihypertenzní účinek klonidinu). Periferní postsynaptické alfa-2 receptory zprostředkovávají kontrakci hladkých svalových buněk (vasokonstrikci). Alfa-2A receptory se pak nacházejí ve větší vzdálenosti od nervových zakončení, v buňkách endotelu a hladké svaloviny. Tyto receptory reagují navíc na katecholaminy volně cirkulující v oběhu.<sup>71</sup>

## **Beta-adrenoreceptory**

Hlavním kardiovaskulárním účinkem aktivace beta-adrenergických receptorů je stimulace srdeční činnosti a relaxace hladké svaloviny cév. Buněčný mechanismus účinku je podobný jako při stimulaci alfa-receptorů, ale aktivace adenylátcyklázy se vznikem cAMP způsobuje prostřednictvím proteinkinázy A fosforylaci několika dalších enzymů, které regulují kontraktilitu svaloviny a propustnost kalciových kanálů (Obr. 5).<sup>71</sup> Beta-1 a beta-2 receptory mají největší klinický význam, zatímco beta-3 receptory se na ovlivnění kardiovaskulárních funkcí příliš nepodílejí (metabolismus tukové tkáně).

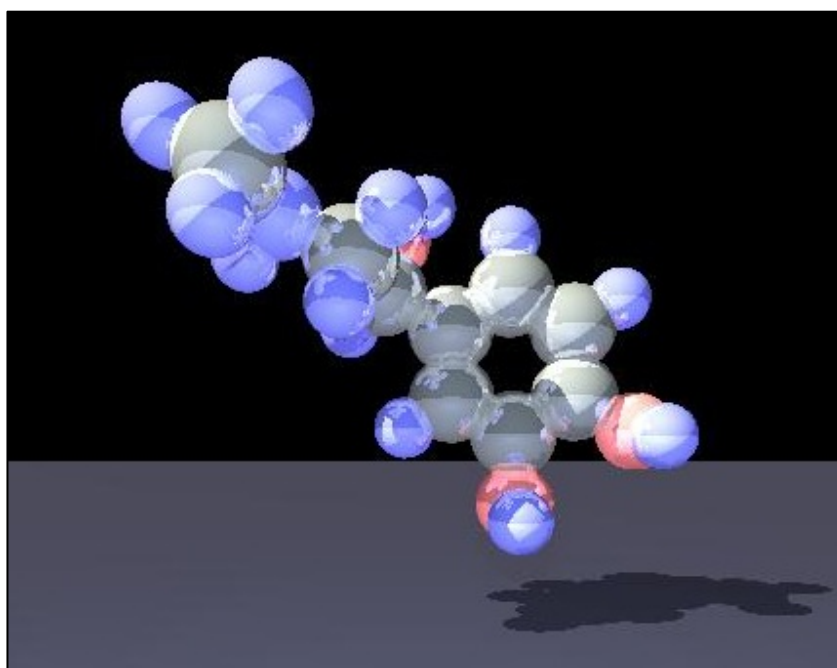
Beta-1-receptory se nacházejí zejména v srdci. Největší hustota je v blízkosti sinusového uzlu a v myokardu komor. Stimulace zvyšuje frekvenci primárního pacemakeru, rychlost vedení vzruchu a působí celkově excitačně v rámci stresové aktivace sympatiku. Beta-1-receptory jsou umístěny převážně postsynapticky, nejčastěji v blízkosti zakončení nervových vláken sympatiku, zatímco další se nacházejí v periferních tkáních.

Beta-2-receptory se nacházejí v hladké svalovině cév a mají antagonistický efekt vůči alfa-receptorům. Stimulací dochází k vasodilataci prostřednictvím vzestupu intracelulární koncentrace signálního cAMP. Rovněž jsou přítomné v srdci, ale jejich lokalizace je oproti beta-1-receptorům odlišná. Tvoří přibližně 20 % beta-receptorů v levé komoře, ale téměř 50 % v oblasti sinusového uzlu, což vysvětluje větší chronotropní efekt adrenalinu a isoprenalinu oproti noradrenalinu, který vykazuje beta-2 aktivitu nižší.<sup>76</sup>

### Adrenergní agonisté

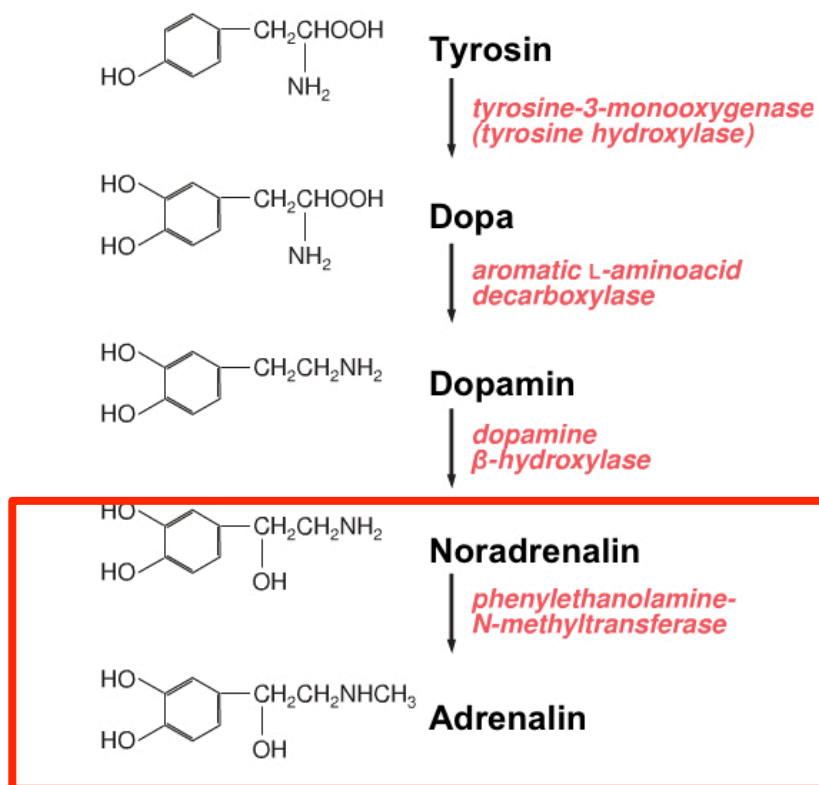
Adrenergními agonisty jsou endogenní katecholaminy: adrenalin a noradrenalin. Adrenalin (Obr. 6) je do krevního oběhu secernován z nadledvin, zatímco noradrenalin z postganglionálních vláken sympatiku. Syntéza katecholaminů je schematicky znázorněna na obr. 7.

**Obr. 6. 3D zobrazení molekuly adrenalinu (modře vodík, červeně kyslík, šedivě uhlík)**



### Obr. 7. Syntéza katecholaminů za účasti katalytických enzymů

Přímým prekurzorem noradrenalinu a adrenalinu je dopamin. V neuronech sympatiku je noradrenalin finálním produktem metabolismu. Syntéza adrenalinu (zvýrazněno) probíhá pouze ve dřeni nadledvin a v neuronech mozkového kmene.<sup>77</sup>



Adrenalin aktivuje alfa-1, alfa-2, beta-1 i beta-2 receptory, noradrenalin alfa-1, alfa-2 a beta-1-receptory, zatímco na beta-2-receptorech vykazuje pouze minimální účinek. Syntetické exogenní aminy, tzv. sympatomimetika, rovněž stimulují adrenoreceptory, avšak s odlišnou afinitou a specificitou (Tab. 5).

#### 2.2.2. Adrenergní odpověď

Velká diverzita adrenoreceptorů naznačuje odlišné výsledky jejich stimulace v závislosti na konkrétním druhu buňky, efektorovém systému a mechanismu účinku. Na orgánové úrovni závisí efekt sympatické stimulace, vazby cirkulujících katecholaminů i exogenních sympatomimetik na hustotě adrenoreceptorů, specifickém subtypu receptoru a potenci konkrétní ligandy vyvolat specifickou odpověď. Například beta-1-receptory lokalizované predominantně v srdci zprostředkovávají pozitivně inotropní a chronotropní odpověď, periferní cévy obsahující v různých proporcích a denzitě alfa- i beta-receptory reagují na stimulaci endogenními katecholaminy a sympatomimetiky vasokonstrikci nebo



vasodilataci v závislosti na počtu receptorů a lokální koncentraci příslušného agonisty. Kožní cévy obsahují téměř výhradně alfa-receptory, jejichž stimulace adrenalinem nebo noradrenalinem způsobuje vasokonstrikci. Cévy v kosterních svalech obsahují beta-2 a alfa-receptory, takže výsledný účinek závisí zejména na koncentraci příslušného agonisty. Adrenalin v nízkých dávkách způsobuje vasodilataci z důvodu predominance beta-2-efektu (vyšší afinita k beta-2-receptorům), zatímco ve vyšších dávkách vede stejná látka k vasokonstrikci (převaha alfa-účinku). Tento mechanismus je využíván při KPR, kdy je cílem podání adrenalinu redistribuce krve směrem do mozku a myokardu.

**Tab. 5. Vybrané účinky látek ovlivňujících kardiovaskulární systém<sup>71</sup>**

Látka	Receptor	Účinek na myokard			Krevní cévy		Dávkování	
		Inotropie	TF	Arytmie	Tepny	Žíly	Bolus	Kontinuálně
<b>Adrenergní agonisté (katecholaminy)</b>								
<b>Adrenalin</b>	Alfa-1				Dilatace (nízké d.)	Dilatace (nízké d.)	1 mg (při KPR každých 3-5 min.)	1-10 µg/min
	Alfa-2	+++	+++	++	Konstrikce (vysoké d.)	Konstrikce (vysoké d.)		
	Beta-1							
	Beta-2							
<b>Noradrenalin</b>	Alfa-1				Konstrikce	Konstrikce	0,5-30 µg/min	
	Alfa-2	+++	++	++				
	Beta-1							
<b>Dopamin</b>	D <sub>1</sub> a D <sub>2</sub>				Dilatace (nízké d.)	Dilatace (nízké d.)	2-20 µg/kg/min	
		++	++	+	Konstrikce (vysoké d.)	Konstrikce (vysoké d.)	(D-efekt při 2-4 µg/kg/min)	
<b>Sympatomimetika</b>								
<b>Dobutamin</b>	Alfa-1				Dilatace	Dilatace	2-20 µg/kg/min	
	Beta-1	+++	+	+				
	Beta-2							
<b>Isoprenalin</b>	Beta-1	+++	+++	++	Dilatace	Dilatace	2-10 µg/min	
	Beta-2							
<b>Phynelephrin</b>	Alfa-1	+	-	+	Konstrikce	Konstrikce	0,1-0,5 mg během 10-15 min.	0,4-9,0 µg/kg/min
<b>Neadrenergní agonisté</b>								
<b>Vasopresin</b>	V <sub>1</sub> a V <sub>2</sub>	Bez efektu	Bez efektu	Bez efektu	Konstrikce	Konstrikce	40 IU při KPR	0,01-0,04 IU/min při septickém šoku
<b>Milrinon</b>	Fosfodiesteráza	+++	+	+	Dilatace	Dilatace	50 µg/kg	0,375-0,75 µg/kg/min

V reálných klinických situacích se v lidském organismu kromě primárního účinku katecholaminů na adrenergní receptory uplatňují ještě další fyziologické děje, které ovlivňují výsledné účinky farmak. Mezi nejvýznamnější patří stimulace baroreceptorů (pokles tepové frekvence), činnost protichůdně působícího parasymptiku, uvolnění kotransmiterů z nervových zakončení, účinek vasoaktivních destičkových faktorů (tromboxan A, prostacyklin), dysfunkce nebo poškození endotelu a v neposlední řadě různé lékové interakce. Dále existuje přirozená variabilita v účincích léčby mezi konkrétními jedinci a závislost na jejich aktuálním klinickém stavu.<sup>71</sup> Odpověď na aplikaci katecholaminů se proto může při NZO odlišovat oproti jiným situacím.

### **2.2.3. Adrenalin**

Adrenalin jako vasopresor je v medicíně používán od roku 1906.<sup>78</sup> Navzdory jeho současnému běžnému používání během KPR dosud nejsou k dispozici žádné placebem kontrolované studie, které by prokázaly, že adrenalin zlepšuje dlouhodobé přežití pacientů po resuscitaci. Doporučení pro jeho používání jsou založena pouze na výsledcích experimentálních studií a průkazu příznivého účinku na krátkodobé přežití.<sup>18,79</sup>

Alfa-adrenergní účinek adrenalinu způsobuje vasokonstrikci a následně CorPP a CPP. Vyšší koronární průtok zvyšuje frekvenci a amplitudu VF, kterou lze lépe defibrilovat.<sup>80</sup> Některé studie na zvířatech však naznačují, že zhoršuje mozkovou mikrocirkulaci<sup>19,20</sup> a dysfunkci myokardu po obnovení oběhu (tzv. *post-cardiac arrest myocardial injury*).<sup>21,22</sup> Oba tyto faktory mohou nepříznivě ovlivnit výsledek léčby.

Optimální dávka adrenalinu pro KPR není známá a neexistují ani důkazy dokládající význam jeho opakovaného podání. Při použití vysokých dávek adrenalinu (obvykle 5 mg v jedné dávce) byly v klinických studiích provedených na více než 10 000 pacientech výsledky přežití horší nebo nebyl zjištěn rozdíl.<sup>81</sup> Existuje pouze velmi málo údajů o farmakokinetice adrenalinu během KPR, není jednoznačně ověřena optimální délka trvání KPR a počet výbojů před podáním první dávky adrenalinu. Současná doporučení se opírají spíše o konsenzuální stanoviska odborníků, než o vědecká fakta.

Adrenalin je v České republice dostupný pouze v injekční aplikační formě (1 ml roztoku v ředění 1 : 1000 obsahuje 1 mg adrenalinu).

### **2.2.4. Nežádoucí účinky adrenalinu**

V experimentu byly zjištěny klinicky významné rozdíly v účincích adrenalinu, které jsou zprostředkované alfa-1 a alfa-2-receptory. Pro alfa-1-receptory je v terénu

ischemie a acidózy typická jejich rychlejší desensitizace, takže při déletrvající NZO je vasokonstrikční účinek zprostředkován zejména cestou alfa-2-receptorů. Alfa-1-receptory vedou k mírnému pozitivně inotropnímu účinku vzestupem koncentrace  $Ca^{2+}$  v cytosolu, který může vést ke zvýšení spotřeby energie v myokardu a vzniku srdečních arytmií. Presynaptické alfa-2-receptory v srdečním svalu na druhou stranu omezují vyplavení noradrenalinu (příznivý antiadrenergní efekt).<sup>71</sup>

Beta-adrenergní účinek adrenalinu (inotropní a chronotropní efekt) zvyšuje průtok krve koronárními a mozgovými tepnami, ale současně zvyšuje spotřebu kyslíku v myokardu, vyvolává ektopické komorové arytmie (zejména v terénu acidózy), způsobuje přechodnou hypoxémii prohloubením plicních arteriovenózních zkratů, zhoršuje mikrocirkulaci v povrchových oblastech mozku<sup>19</sup> a prohlubuje dysfunkci myokardu v rámci syndromu po srdeční zástavě (PCAS).<sup>21,22</sup> Vlivem adrenalinu se významně snižuje průtok krve v nevitálních orgánech, což může způsobit hypokalémii, agregaci destiček a sekundární poškození tkání.<sup>82</sup> Navzdory vzestupu průtoku krve myokardem nedochází k vzestupu ATP ani laktátu v buňkách.<sup>71</sup> Všechny tyto nežádoucí účinky mohou v důsledku negovat výhody jeho alfa-adrenergního působení.

**Tab. 6. Klinické studie srovnávajících noradrenalin vs. adrenalin při KPR**

Autor (rok vydání publikace)	LOE	Výsledek	Počet pacientů
Lindner (1990) <sup>83</sup>	1	Neprokázán rozdíl	50
Callaham (1992) <sup>84</sup>	1	Neprokázán rozdíl	2667

Při použití noradrenalinu (bez beta-stimulace) s cílem snížení výskytu nežádoucích účinků prokázali Callaham et al. překvapivě nesignifikantní trend k horšímu CPC.<sup>84</sup> Noradrenalin vykazuje vasokonstrikční účinek přes alfa-receptory, inotropní a chronotropní účinky přes alfa-1 a beta-1-receptory. Výsledný vliv na srdeční výdej do značné míry odpovídá míře vzestupu dotížení levé komoty (*afterload*), funkčnímu stavu levé srdeční komory a všem regulačním reflexům. Podobně jako adrenalin zvyšuje požadavky na dodávku kyslíku do myokardu a může způsobit jeho ischemii, zejména v terénu preexistující ischemické choroby srdeční.<sup>71</sup> Ve dvou randomizovaných klinických studiích (Tab. 6) byl noradrenalin v dávce 1 mg i. v. (n = 25) srovnáván nejprve se standardní dávkou adrenalinu (1 mg i. v., n = 25),<sup>83</sup> v další studii se standardní (1 mg) i vysokou dávkou adrenalinu (15 mg).<sup>84</sup> Při použití noradrenalinu bylo dosaženo

v obou studiích častěji ROSC, ale nebyl zjištěn rozdíl v dlouhodobém přežití. Ve větší studii byl ve skupině s noradrenalinem trend k horšímu neurologickému výsledku.<sup>84</sup>

### 2.2.5. Recentní klinické studie s adrenalinem

Několik klinických studií porovnávalo léčbu vasopresory s placebem (Tab. 7). Woodhouse v roce 1995 porovnával aplikaci vysoké dávky adrenalinu (10 mg) vs. standardní dávku (1 mg) vs. placebo při asystolii nebo VF u 339 nemocných.<sup>85</sup> Mezi skupinami nebyly pozorovány žádné rozdíly, ale práce byla po metodické stránce velmi nekvalitní (nesystematická randomizace, nezaslepení pacientů, odlišná léčba v jednotlivých skupinách, přidání třetí skupiny *ex post*), takže nepřinesla žádné validní závěry. Podobné výhrady existují k dalším studiím, které jsou uvedeny v Tab. 7.

**Tab. 7. Výsledky klinických studií srovnávajících adrenalin s placebem během KPR**

Autor (rok vydání publikace)	LOE	Výsledek	Počet pacientů
Woodhouse (1995) <sup>85</sup>	1	Neprokázán rozdíl	194
Herlitz (1995) <sup>79</sup>	2	Neprokázán rozdíl	1203
Ong (2007) <sup>86</sup>	3	Neprokázán rozdíl	1296
Olasveengen (2009) <sup>87</sup>	1	Neprokázán rozdíl	851
Jacobs (2011) <sup>17</sup>	1	Neprokázán rozdíl	534

Během posledních pěti let byly publikovány výsledky několika větších studií, které srovnávaly výsledky KPR při podání nebo nepodání adrenalinu. Příprava a realizace podobných klinických studií byla donedávna z etického hlediska velmi problematická.

První z prospektivních studií posuzovala v Norsku výsledky 1183 KPR v období 2003–2008. Do analýzy bylo zahrnuto 851 pacientů. Nemocní byli v přednemocniční neodkladné péči (PNP) randomizováni k zajištění nebo nezajištění i. v. vstupu. I. v. vstup za účelem podání léků byl zaveden u 418 (49 %) pacientů. Do nemocnice bylo přijato 32 % nemocných, kterým byl i. v. vstup zajištěn, 22 % nemocných bez i. v. vstupu ( $p < 0,001$ ). Propuštění z nemocnice bylo dosaženo u 10,5 vs. 9,2 % ( $p = 0,61$ ), propuštění s příznivým neurologickým výsledkem (CPC 1-2) u 9,8 vs. 8,1 % ( $p = 0,45$ ), roční přežití u 10 vs. 8 % nemocných ( $p = 0,53$ ). Studie prokázala, že i. v. vstup s možností podání adrenalinu zlepšil krátkodobé, nikoliv dlouhodobé přežití po KPR.<sup>87</sup> Post hoc analýza porovnávala pacienty ze stejného souboru, ale podle toho, zda jim byl i. v. adrenalin

skutečně podán nebo nepodán. Po léčbě adrenalinem zemřelo více pacientů.<sup>18</sup>

V Austrálii byla provedena randomizovaná, placebem kontrolovaná studie zjišťující rozdíl ve výsledcích léčby při podání placebo nebo adrenalinu během KPR. Z celkem 4103 NZO mimo nemocnici v období 2006–2009 byla KPR zahájena u 1586 pacientů, z nichž analyzováno bylo po randomizaci 534 (33,7 %). Ve skupinách placebo vs. adrenalin bylo dosaženo ROSC u 8,4 vs. 23,5 % ( $p < 0,001$ ), přijetí do nemocnice u 13,0 vs. 25,4 % ( $p < 0,001$ ) a propuštění z nemocnice u 1,9 vs. 4,0 % ( $p = 0,15$ ). Přežití se CPC 1-2 bylo pozorováno u 5/5 (100 %) vs. 9/11 (81,8 %) propuštěných pacientů,  $p = 0,31$ .<sup>17</sup>

Nerandomizovaná analýza dat z registru resuscitací v Japonsku zahrnovala celkem 431 968 nemocných po KPR v období 2005–2008. Porovnány byly výsledky pacientů, kterým byl nebo nebyl podán adrenalin. ROSC bylo dosaženo u 18,5 % pacientů léčených adrenalinem vs. 5,7 % bez adrenalinu, primární úspěšnost byla s adrenalinem lepší (OR 2,51, 95% CI 2,24–2,8), ale měsíční přežití a neurologický výsledek byly naopak horší (OR 0,54, 95% CI 0,43–0,68, resp. OR 0,23, 95% CI 0,11–0,45).<sup>86</sup>

## 2.3. Vasopresin

Potenciálně škodlivé betamimetické účinky adrenalinu a selhání studií, které měly prokázat jeho jednoznačný benefit, vedly k výzkumu alternativních vasopresorů s předpokladem podobného vasokonstrikčního účinku. Vasopresin patří mezi látky, které zvyšují CorPP a CPP bez stimulace beta-receptorů sympatiku.<sup>24</sup> Zároveň lze využít synergického účinku v kombinaci s katecholaminy, případně zredukovat používané dávky a výskyt nežádoucích účinků.

### 2.3.1. Historické poznámky

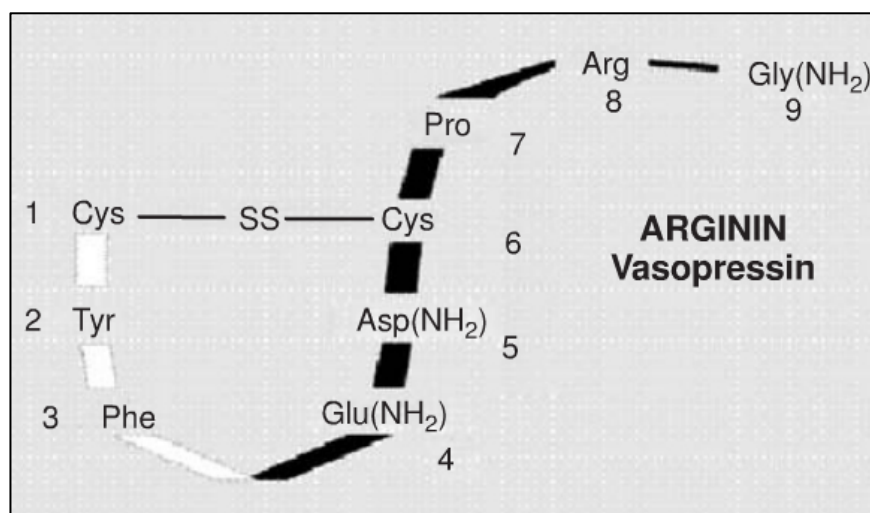
Vasokonstrikční účinky extraktu z hypofýzy byly poprvé pozorovány v roce 1895, ačkoliv jeho antidiuretické vlastnosti jsou v léčbě *diabetes insipidus* používány až od roku 1913. Neurohypofyzární extrakt podaný pacientům snížil výdej moči a zvýšil její hustotu. V roce 1920 bylo prokázáno, že lokální aplikace látky do zvířecích kapilár způsobuje jejich vasokonstrikci. Vasopresin byl poprvé izolován a syntetizován v roce 1954. Od roku 1975 je používán k léčbě krvácení do GIT.<sup>24</sup> V roce 1992 bylo zjištěno, že při NZO dochází k vzestupu hladiny endogenního vasopresinu.<sup>88</sup> Posledních 20 let se vasopresin používá k léčbě septického šoku, kdy je sekrece endogenního hormonu nedostatečná.<sup>89</sup>

### 2.3.2. Struktura a syntéza vasopresinu

Arginin-vasopresin (AVP, vasopresin) neboli antidiuretický hormon (ADH) je látka s osmoregulačními, vasopresorickými, hemostatickými, endokrinními, termoregulačními účinky a účinky na CNS.<sup>24</sup> V endokrinologii a urologii se častěji používá název ADH, neboť v „hormonálních“ koncentracích se neuplatňuje vliv na krevní oběh. V ostatních oborech, kde se používají mnohonásobně vyšší koncentrace k ovlivnění krevního oběhu, je preferováno označení vasopresin.

Vasopresin je nonapeptid s disulfidickým můstkem mezi dvěma cysteiny (Obr. 8). U člověka je jeho syntéza geneticky kódována prostřednictvím jednovláknové nukleové kyseliny pro pre-neurofyzin. Po vazbě signálního peptidu na prekurzor vzniká prohormon pro-vasopresin, který se skládá z vasopresinu, neurofyzinu II a glykopeptidu.

Obr. 8. Sekvence devíti aminokyselin v arginin-vasopresinu<sup>90</sup>

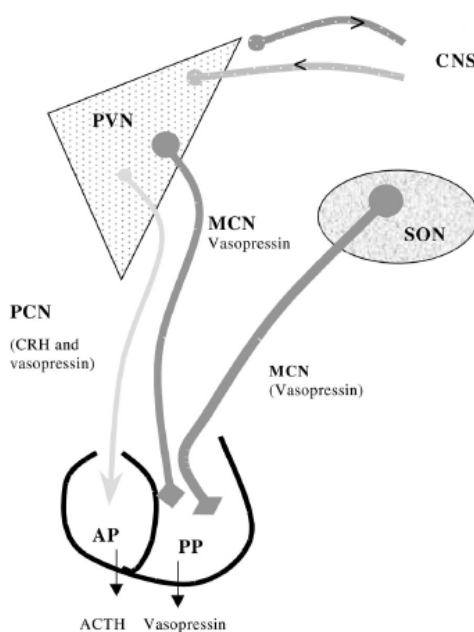


### 2.3.3. Sekrece vasopresinu

Prohormon je syntetizován v parvocelulárních a magnocelulárních neuronech *nucleus supraopticus* (SON) a *nucleus paraventricularis* (PVN) hypotalamu a neuronálně transportován do zadního laloku hypofýzy (Obr. 9), kde je uložen v neurosekrečních vezikulách. Odtud je pak uvolňován do krevního oběhu na základě fyziologických stimulů. Pouze 10–20 % celkového množství účinného vasopresinu může být z neurohypofýzy uvolněno okamžitě, zbylé množství je syntetizováno po stimulaci. Průměrná doba od zahájení syntézy vasopresinu do jeho uvolnění je přibližně 1–2 hodiny.<sup>24</sup>

### Obr. 9. Sekrece vasopresinu v hypofýze

V hypothalamických jádrech (PVN, SON) se tvoří vasopresin a kortikotropin uvolňující hormon (CRH), který stimuluje sekreci adrenokortikotropního hormonu (ACTH) z předního laloku hypofýzy (AP). Magnocelulární neurony (MCN) a supraoptické neurony (SON) uvolňují vasopresin, který je před uvolněním do oběhu ukládán v zadním laloku hypofýzy (PP). PCN = parvocelulární neurony.<sup>91</sup>



Nejvýznamnějším signálem pro uvolnění vasopresinu jsou vzestup osmolality plazmy a pokles krevního tlaku nebo pokles náplně srdečních síní.<sup>24,92</sup> Osmolalita krevní plazmy (275–295 mmol/kg H<sub>2</sub>O) závisí na behaviorálních (hlad, žízeň) a fyziologických funkcích člověka (vasopresin, natriuretický hormon). Centrální osmoreceptory regulující sekreci vasopresinu jsou lokalizovány v blízkosti *nucleus supraopticus* hypothalamu, v oblasti mimo hematoencefalickou bariéru. Periferní osmoreceptory jsou mj. v oblasti portální žíly a reagují na osmotické změny vlivem perorálního příjmu potravy a tekutin. Aferentace je zajištěna cestou *nervus vagus*. Příslušné hypothalamické neurony jsou za hypertonických podmínek depolarizovány, v opačném případě hyperpolarizovány. Osmotický práh pro sekreci vasopresinu odpovídá extracelulární osmolalitě 280 mmol/kg H<sub>2</sub>O. Pod tímto prahem není ADH v plazmě detekovatelný, nad ním koncentrace hormonu lineárně stoupá. Při delší restrikci tekutin stimuluje hypertonická plazma pocit žízně (od 290 mmol/kg H<sub>2</sub>O).<sup>24</sup>

Na rozdíl od osmotické regulace probíhá stimulace sekrece vasopresinu při poklesu krevního tlaku nebo cirkulujícího objemu aktivací baroreceptorů v aortě a karotickém sinu

exponenciálně. Aferentace probíhá cestou *nervus glossopharyngeus* a *nervus vagus*, dále skrze *nucleus tractus solitarii* až do obou jader hypotalamu. Inhibičně se uplatňují baroreceptory v levé srdeční síni. Jsou rozmístěny blízko odstupu plicních žil a reagují na změny objemu srdečních síní. Zvýšené roztažení síní vyvolá fyziologicky zvýšení srdeční frekvence (Bainbridgeův reflex) a snížení sekrece vasopresinu v neurohypofýze cestou *nervus vagus* (Gauer-Henryho reflex). Pokles plazmatické koncentrace vasopresinu snižuje resorpci vody v tubulech nefronů a zvyšuje diurézu. Současně se zvyšuje sekrece atriálního natriuretického peptidu (ANP), který zvyšuje vylučování vody a sodíku ledvinami. Za fyziologických podmínek probíhá inhibice kontinuálně a teprve při jejím potlačení se sekrece vasopresinu zvyšuje.<sup>92</sup>

Při NZO a dalších stavech závažné hypotenze je stimulace baroreceptorů nejvýznamnějším regulačním mechanismem sekrece vasopresinu.<sup>24</sup> Pokles centrálního žilního tlaku (CVP) způsobuje nejprve zvýšenou sekreci ANP, reninu a aktivaci sympatiku s vyplavením katecholaminů. Pokud klesne arteriální tlak pod hodnotu, která již nemůže být kompenzována, dochází k sekreci vasopresinu. Jak již bylo uvedeno, při akutním vzniku hypotenze existuje exponenciální vztah mezi plazmatickými koncentracemi vasopresinu a poklesem krevního tlaku. Malé změny tlaku (do 5–10 % bazální hodnoty) mají minimální vliv na plazmatickou koncentraci vasopresinu, zatímco pokles o 20–30 % zvyšuje jeho hladinu několikanásobně.<sup>92</sup>

Sekrece vasopresinu může být stimulována řadou dalších podnětů (hypoxie, hyperkapnie, hypertermie, bolest, nauzea).<sup>93</sup> Sekreci aktivují rovněž acetylcholin, histamin, nikotin, angiotensin II, prostaglandiny, dopamin a aktivace adrenergního systému sympatiku. Noradrenalin se podílí na regulaci sekrece vasopresinu komplexně.<sup>93</sup> Oxid dusnatý (NO) je silným neurohumorálním inhibítozem vasopresinu, což může mít klinický význam při septickém šoku.<sup>91</sup>

#### **2.3.4. Metabolizmus vasopresinu**

Biologický poločas volného vasopresinu je 4–35 minut, obvykle je uváděna doba 10 minut.<sup>24,30</sup> Metabolizmus vasopresinu probíhá v játrech a ledvinách vasopresinázou v závislosti na jeho plazmatické koncentraci a průtoku krve těmito vylučovacími orgány. Za běžných podmínek nevedou výkyvy v metabolismu ke změnám plazmatické koncentrace, která je okamžitě vyrovnána intenzitou neurosekrece. U zdravého člověka je za normálních podmínek udržována plazmatická koncentrace nižší než 4 pg/ml, hyperosmolarita plazmy může hladinu zvýšit až na 20 pg/ml.<sup>24</sup>



### 2.3.5. Farmakologické účinky

Vasopresin patří mezi stresové hormony, jehož periferní účinky jsou zprostředkovány cestou V1A, V1B a V2 receptorů (Tab. 8). Stimulace vaskulárních V1A receptorů v hladké svalovině tepen vede k okamžitému vasokonstrikčnímu účinku, jehož potence několikanásobně převyšuje účinky angiotensinu II nebo noradrenalinu. Intracelulárně dochází k vzestupu koncentrace ionizovaného kalcia. Fyziologicky reaguje většina tepen v organismu na vasopresin vasokonstrikcí, ale nejsilnější účinky jsou popsány v tepnách svalové a tukové tkáně, kůže a splanchniku. Pro dosažení pozorovatelného účinku musí koncentrace vasopresinu dosáhnout hodnoty přibližně 50 pg/ml. Paradoxní vasodilatace indukovaná vasopresinem byla popsána v plicích a koronárních tepnách a ve vertebrobazilárním povodí. Podstatou je pravděpodobně zvýšení sekrece NO z endotelu vlivem stimulace V1 receptorů.<sup>71,92</sup>

V2 receptory jsou koncentrovány do distálních tubulů ledvin. Po jejich stimulaci dochází ke zpětné resorpci vody prostřednictvím mechanismu závislém na adenylátcykláze. Navzdory antidiuretickému účinku při kontinuální infuzi vasopresinu byl u nemocných v pokročilém stádiu vasodilatačního šoku popsán nárůst diurézy. Se vzestupem renálního perfuzního tlaku dochází k selektivní vasokonstrikci eferentních glomerulárních arteriol, zatímco aferentní cévy jsou dilatovány, což způsobuje vzestup efektivního filtračního tlaku v glomerulech.<sup>24,92</sup>

V1B (V3) receptory jsou lokalizovány v předním laloku hypofýzy. Jejich stimulace způsobuje uvolnění ACTH a prolaktinu. Kornberger objevil vyšší hladinu ACTH a kortizolu u zvířat, které byly resuscitované vasopresinem.<sup>94</sup> Aktivace V1B (a rovněž V2) receptorů supranormálními dávkami vasopresinu zvyšuje agregaci trombocytů a riziko tromboembolických příhod, zejména u nemocných v septickém šoku.<sup>24,92</sup>

Při hypotenzi vasopresin zvyšuje vazbou na V1 receptory vstup kalcia do buněk s následným zvýšením cévního tonu. V iniciační fázi hypovolemického, kardiogenního a obstrukčního šoku je plazmatická koncentrace vasopresinu zvýšená, zatímco při septickém šoku je navzdory závažnému poklesu krevního tlaku z nezjištěných důvodů jeho hladina blízká bazální hodnotě.<sup>95</sup>

Vasopresin účinkuje jako silný vasopresor v situacích, kdy jiné léky selhávají. Mechanismem účinku je přímá stimulace V1 receptorů a současná zesílení alfa-1 adrenergní odpovědi na katecholaminy. Účinek je dlouhodobý, není spojen s baroreceptory zprostředkovaným poklesem TF a přetrvává při ztrátě reaktivity na katecholaminy.<sup>24,92</sup>

**Tab. 8. Lokalizace a účinky vasopresinových receptorů v lidském organizmu<sup>24</sup>**

Receptor	Tkáň	Mechanismus	Hlavní účinek
V1A	Hladká svalovina cév, ledviny, slezina, testes, trombocyty, hepatocyty	Fosfolipáza C, vzestup intracelulárního Ca	Vasokonstrikce
V2	Sběrné tubuly ledvin, endotel	Protein G, vzestup cAMP	Zvýšení permeability pro vodu
V1B (V3)	Hypofýza	Protein G, vzestup cAMP	Zvýšení sekrece ACTH a prolaktinu
Oxytocinový receptor	Děloha, prsní žláza, umbilikální žíla, aorta, plicní tepny	Fosfolipáza C, vzestup intracelulárního Ca, uvolnění NO	Vasodilatace

### 2.3.6. Vasopresin v léčbě náhlé zástavy oběhu

V intenzivní medicíně se stal vasopresin předmětem výzkumu léčby šokových stavů, zejména septického šoku. Většina úmrtí v septickém šoku nastává důsledkem nezvládnutelné hypotenze anebo multiorgánového selhání navzdory antimikrobiální léčbě, tekutinové resuscitaci a léčbě vasopresory anebo inotropiky.<sup>24,89,96</sup>

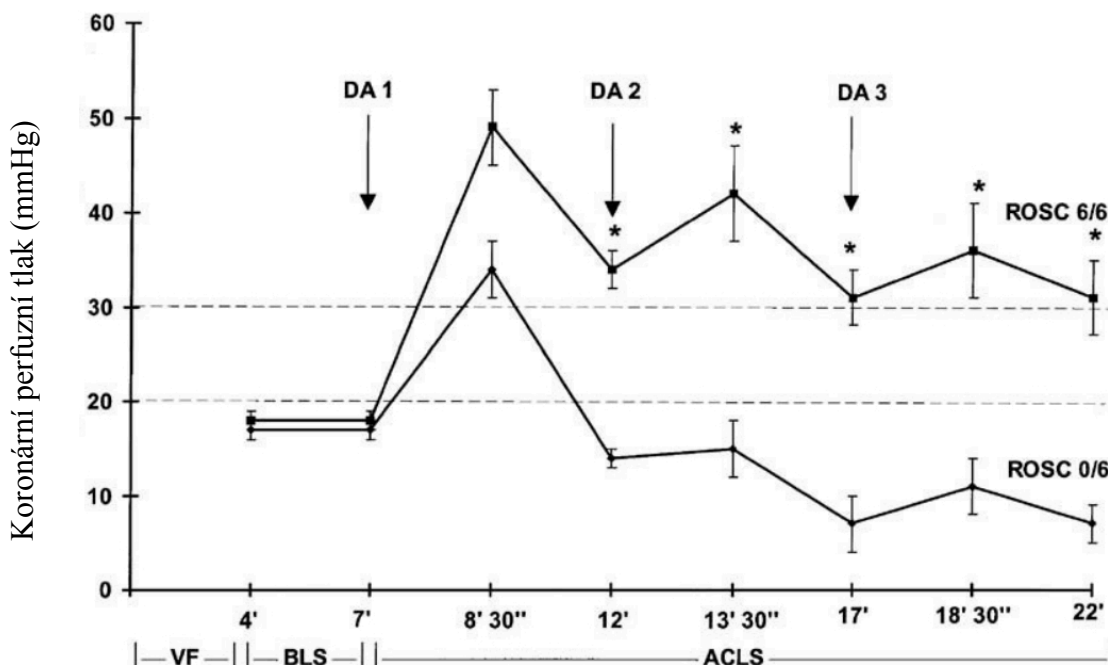
Při vzniku NZO dochází k mohutné neuroendokrinní odpovědi organismu, včetně vyplavení endogenního vasopresinu. Pacienti, kteří KPR přežili, měli plazmatické koncentrace vasopresinu významně vyšší oproti zemřelým. V klinické studii na pacientech s mimonemocniční NZO byl zjištěn vzestup vasopresinu pouze u nemocných, kteří KPR přežili.<sup>88</sup> Na základě této skutečnosti lze předpokládat, že při NZO vzniká (relativní) deficit vasopresinu podobně jako v septickém šoku nebo při krvácení.<sup>24</sup>

V experimentální studii byl během VF porovnáván účinek vasopresinu v dávkách 0,2, 0,4 a 0,8 IU/kg oproti maximální efektivní dávce adrenalinu (200 µg/kg). Nejvyšší dávka vasopresinu 0,8 IU/kg zajistila nejvyšší průtok krve vitálně důležitými orgány a dodávku kyslíku do mozku. Vasopresin měl oproti adrenalinu pomalejší, ale delší nástup účinku (4 vs. 1,5 minuty).<sup>97</sup>

Vasopresin byl v experimentu účinnějším vasopresorem při delším trvání NZO (Obr. 10). Ve skupině léčené vasopresinem přežila KPR všechna zvířata, zatímco žádné nedosáhlo ROSC po adrenalinu. Zvířata se po KPR zcela zotavila a podstoupila vyšetření magnetickou rezonancí, která nezjistila žádné známky mozkového poškození.<sup>98</sup>

### Obr. 10. Srovnání účinku vasopresinu a adrenalinu během KPR<sup>98</sup>

Podání opakovaných dávek vasopresinu (čtverce) zajistilo oproti adrenalinu (kosočtverce) CorPP nad prahovou hodnotou 20–30 mmHg (přerušované čáry) nezbytnou pro ROSC. DA 1 = první podání léku (vasopresin 0,4 IU/kg vs. adrenalin 45 µg/kg); DA 2 = vasopresin 0,4 IU/kg vs. adrenalin 45 µg/kg; DA 3 = vasopresin 0,8 IU/kg vs. adrenalin 200 µg/kg; \*p < 0,05 oproti adrenalinu.



#### 2.3.7. Klinické studie s vasopresinem

Vasopresin u nemocných s NZO zvyšuje krevní tlak a při selhání běžné léčby může obnovit krevní oběh.<sup>99</sup> V randomizované klinické studii na 40 nemocných s refrakterní VF byl po léčbě vasopresinem častěji obnoven krevní oběh a více pacientů přežilo 24 hodin.<sup>29</sup> V kanadské studii byl porovnáván účinek vasopresinu s adrenalinem při KPR v nemocnici. Ve výsledcích přežití nebyl zjištěn rozdíl.<sup>29</sup> Při mimonemocniční NZO je trvání zástavy a doba do první aplikace léků významně delší.<sup>100</sup> V americké studii reagovali pacienti na podání vasopresinu průměrným zvýšením krevního tlaku o 28 mmHg dokonce po 45 minutách KPR, kdy se jiné vasopresory již neuplatňují.<sup>101</sup> Poslední velká studie s vasopresinem randomizovala téměř 3000 nemocných s NZO pro porovnání účinků vasopresinu a jeho kombinace s adrenalinem. Nebyly zjištěny žádné rozdíly v přežití.<sup>102</sup> Výsledky dalších klinických studií a metaanalýz jsou uvedeny v tabulce (Tab. 9).

**Tab. 9. Výsledky vybraných klinických studií srovnávajících účinek adrenalinu vs. vasopresinu (samostatně nebo v kombinaci) během KPR**

<b>Autor (rok vydání publikace)</b>	<b>LOE</b>	<b>Výsledek</b>	<b>Počet pacientů</b>
Morris (1997) <sup>101</sup>	2	Neprokázán rozdíl	10
Lindner (1996) <sup>99</sup>	4	Podporuje vasopresin	8
Lindner (1997) <sup>103</sup>	1	Neprokázán rozdíl	40
Stiell (2001) <sup>29</sup>	1	Neprokázán rozdíl	200
Guyette (2004) <sup>104</sup>	3	Podporuje vasopresin	298
Wenzel (2004) <sup>105</sup>	1	Neprokázán rozdíl	1186
Aung (2005) <sup>27</sup>	1	Neprokázán rozdíl	Metaanalýza
Grmec (2006) <sup>106</sup>	3	Podporuje vasopresin	109
Callaway (2006) <sup>28</sup>	1	Neprokázán rozdíl	336
Gueugniaud (2008) <sup>102</sup>	1	Neprokázán rozdíl	2984
Metzelopoulos (2009) <sup>107</sup>	1	Podporuje vasopresin	100
Mukoyama (2009) <sup>108</sup>	1	Neprokázán rozdíl	336
Cody (2010) <sup>109</sup>	3	Neprokázán rozdíl	191
Ducros (2010) <sup>110</sup>	1	Neprokázán rozdíl	44
Metzelopoulos (2012) <sup>111</sup>	1	Neprokázán rozdíl	Metaanalýza
Lin (2014) <sup>16</sup>	1	Neprokázán rozdíl	Metaanalýza

### 2.3.8. Dávkování vasopresinu

AHA uvedla poprvé možnost použití vasopresinu pro terapii VF v amerických a kanadských doporučeních v roce 2000, beze změny pak v roce 2005 a 2010. Doporučeno bylo zvážit aplikaci 40 IU vasopresinu místo první nebo druhé dávky adrenalinu.<sup>72</sup> ERC z důvodu nedostupnosti léku a nedostatku důkazů vasopresin nedoporučila.<sup>10</sup>

Obvyklá dávka vasopresinu pro kontinuální aplikaci při vasodilatačním septickém šoku je u dospělých pacientů 0,01–0,04 IU/min. Dávka je účinná u 85 % pacientů s hypotenzí rezistentní na podání noradrenalinu. Dávky vyšší než 0,04 IU/min by neměly být podávány z důvodu rizika kožní, splachnické nebo myokardiální ischemie.<sup>24</sup>

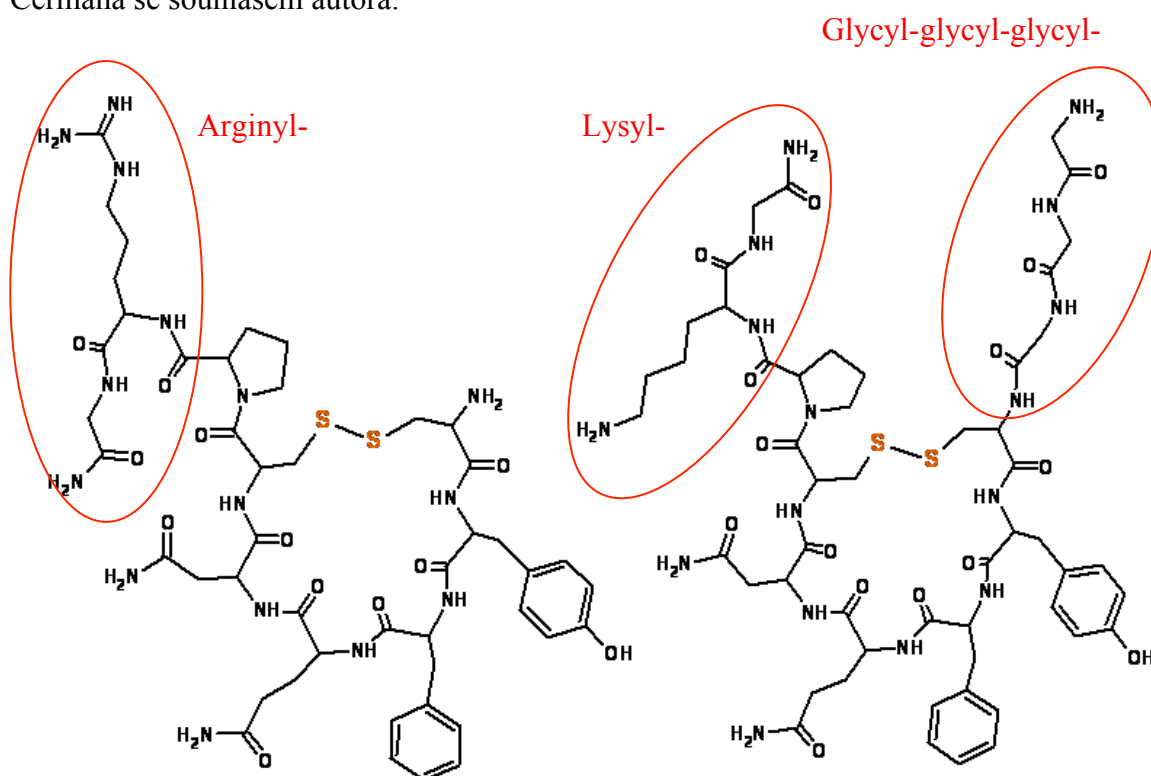
## 2.4. Terlipresin

### 2.4.1. Základní charakteristika

Terlipresin (N- $\alpha$  triglycyl-8-lysin vasopresin) je synteticky vyráběným analogem vasopresinu s dlouhodobým účinkem. Látka se liší substitucí argininu na pozici 8 lysinem a připojením tří glycinových reziduí na koncovou amoniskupinu cysteinu (Obr. 11). Farmakologický účinek je dán superpozicí jednotlivých farmakologických účinků látek, které vznikají jeho enzymatickým štěpením. Oproti vasopresinu je selektivnější, s vyšší afinitou k V1 receptorům se silným vasokonstrikčním a protikrvácivým účinkem. Ve farmakodynamických studiích bylo prokázáno, že způsobuje kontrakci arteriol, žil a venul (zejména ve splachnické oblasti), stah hladké svaloviny stěny jícnu a zvýšení tonu a peristaltiky celého střeva. Kromě účinku na hladkou svalovinu cév působí na svalovinu dělohy stimulací myometrální aktivity. Antidiuretický efekt se neprojevuje.<sup>24,30</sup>

#### Obr. 11. 2D zobrazení chemických vzorců vasopresinu (vlevo) a terlipresinu

Zvýrazněny jsou odlišné části obou molekul. Převzato z prezentace doc. MUDr. Jaroslava Cermana se souhlasem autora.



Terlipresin byl považován vůči hladké svalovině za inertní sloučeninu, která se stala aktivní po jeho enzymatickém štěpení, ale pravděpodobně je sám o sobě silným

vasopresorem.<sup>112</sup> Nástup maximálního účinku závisí na jeho metabolizování endopeptidázou za vzniku lysin-vasopresinu (tzv. lypresin). Lysin-vasopresin podléhá biologické degradaci v játrech, ledvinách a dalších tkáních. Eliminační poločas je 40 minut. Odhadované koncentrace lysin-vasopresinu se začínají objevovat v plazmě za 30 minut po podání a maxima dosahuje za 60–120 minut. Biologický poločas je až 6 hodin (oproti 6 minutám u AVP) a trvání účinku 2–10 hodin.<sup>24,30,113</sup>

Nežádoucí účinky terlipresinu na kyslíkový buněčný metabolismus byly hodnoceny v experimentu endotoxémie na ovcích. Terlipresin podávaný v kontinuální infuzi (10-40 µg/kg/hod) snížil srdeční index a dodávku kyslíku do tkání.<sup>114</sup>

#### **2.4.2. Terlipresin v klinické praxi**

Terlipresin je v běžné klinické praxi používán k zástavě krvácení z jícnových varixů.<sup>30</sup> V intenzivní medicíně byla první klinická studie s terlipresinem provedena u 8 pacientů v septickém šoku v roce 2002.<sup>115</sup> Lék byl podán v jedné bolusové dávce 1 mg i. v. u nemocných s hypotenzí bez dostatečné odpovědi na lékovou kombinaci noradrenalin – hydrokortison – methylenová modř. Po dobu 5 hodin od podání došlo u všech pacientů k významnému vzestupu krevního tlaku, takže bylo možné snížit dávku katecholaminů nebo je úplně vysadit. Současně byl pozorován pokles srdečního výdeje. U nemocných nebyly klinicky pozorovány žádné ischemické nežádoucí účinky. Další studie rovněž potvrdily jeho potenciál odvrátit refrakterní hypotenzi při šoku.<sup>30-32</sup>

Od roku 2004 byly účinky terlipresinu zkoumány v pediatrické intenzivní péči. Terlipresin byl podán u dětí se septickým šokem, které nereagovaly na léčbu katecholaminy. Následný vzestup MAP umožnil snížit podporu oběhu noradrenalinem.<sup>116</sup> V další retrospektivní studii s terlipresinem u 14 dětí v septickém šoku bylo pozorováno významné zlepšení respiračních a hemodynamických parametrů. Dávka adrenalinu mohla být snížena nebo zastavena u osmi z nich, šest dětí přežilo.<sup>117</sup> Prospektivní observační studie s terlipresinem, který byl podáván jako součást komplexní léčby refrakterní hypotenze u dětí v septickém šoku, prokázala možnost zvýšení středního arteriálního tlaku (MAP) bez ovlivnění srdeční frekvence.<sup>113</sup>

#### **2.4.3. Experimentální studie se zástavou oběhu**

V roce 2011 byly publikovány výsledky experimentu, který byl proveden na 71 prasatech s indukovanou asfyktickou srdeční zástavou. Zvířata byla randomizována do čtyř

skupin: adrenalin ve standardní dávce 0,01 mg/kg každé 3 minuty; adrenalin ve vysoké dávce až 0,1 mg/kg každé 3 minuty; terlipresin 20 µg/kg každých 6 minut; terlipresin v kombinaci s běžnou dávkou adrenalinu. Nejvyšší šance na ROSC byla při léčbě kombinací adrenalinu a terlipresinu (46,7 %, p = 0,099).<sup>37</sup>

V další studii na potkanech z roku 2013 byla NZO indukována rovněž asfyxií a udržována po dobu 3,5 minuty. Zvířata byla po zahájení KPR rozdělena do několika skupin (placebo, adrenalin, naloxon, terlipresin). Terlipresin byl účinnějším vasopresorem a vykazoval lepší hemodynamickou stabilitu oproti adrenalinu.<sup>118</sup>

#### 2.4.4. Terlipresin v léčbě náhlé zástavy oběhu

Terlipresin byl dosud v klinické medicíně zkoušen v několika případech srdeční zástavy u dětí (Tab. 10). První práce popisuje sérii kazuistik 7 pacientů s celkem osmi epizodami srdeční zástavy. Pokud běžná léčba nevedla ke zlepšení stavu, byl podán terlipresin v dávce 15-20 µg/kg během 3–5 minut. Příčinou NZO byla u 4 ze 7 nemocných vrozená srdeční vada, dvakrát diafragmatická hernie a jedenkrát sepse. Za pomoci terlipresinu bylo dosaženo ROSC v 6 z 8 NZO, 4 ze 7 dětí přežily do propuštění z nemocnice s dobrým neurologickým výsledkem.<sup>35</sup> Druhá retrospektivní analýza kazusitik analyzovala výsledky KPR při použití terlipresinu u 9 dětí. Terlipresin byl podán v dávce 20 µg/kg po selhání běžné léčby a aplikaci dvou dávek adrenalinu. ROSC bylo dosaženo u 6 ze 12 nemocných, domů bylo v dobrém stavu (CPC 1) propuštěno 5 ze 12 dětí.<sup>119</sup>

**Tab. 10. Výsledky klinických studií s použitím terlipresinu při KPR u dětí**

Autor (rok vydání publikace)	LOE	Výsledek	Počet pacientů
Matok (2007) <sup>35</sup>	4	Podporuje terlipresin	7
Yilidzdas (2011) <sup>119</sup>	4	Podporuje terlipresin	9

U dospělých pacientů s NZO zatím nebyl terlipresin zkoušen v žádné klinické studii. V odborné literatuře existují pouze ojedinělé kazuistiky úspěšného použití tohoto léku během KPR.

První kazuistika popisuje případ obnovení oběhu po dlouhotrvající KPR po intoxikaci tricyklickými antidepresivy.<sup>33</sup> 41letá žena požila v suicidálním úmyslu amitriptylin a diklofenak. Během 30 minut KPR se vstupní VF bylo podáno 6 mg

adrenalinu, amiodaron a bikarobonát. Po opakovaných defibrilacích se změnil srdeční rytmus v bezpulzovou širokokomplexovou tachykardii. Kontinuální infuze noradrenalinu (1 µg/kg/min) s adrenalinem (2 µg/kg/min) nevedla ke zvýšení krevního tlaku v terénu závažné acidózy (pH 7,03) a blokády receptorů pro katecholaminy. Po hodině trvající KPR bylo rozhodnuto o podání terlipresinu v dávce 1 mg i. v., který zvýšil MAP ze 41 na 67 mmHg. Katecholaminy byly vysazeny během dalších 10 hodin, po 24 hodinách došlo k obnově vědomí a nemocná byla sedmý den propuštěna bez neurologického deficitu.<sup>33</sup>

Druhá publikovaná kazuistika popisuje úspěšné použití terlipresinu po KPR při anafylaktickém šoku na sukcinylcholinjodid.<sup>34</sup> 47letý muž byl uváděn do celkové anestezie před plánovanou operací tříselné kýly. Krátce po podání svalového relaxancia se objevil těžký bronchospasmus s hypotenzí a progresí stavu do srdeční zástavy. Během KPR byl aplikován adrenalin a přetlakové infuze krystaloidů. Recidivující VF byla léčena defibrilací a amiodaronem. Z důvodu nemožnosti dosáhnout stabilizace krevního oběhu ani po obnovení perfuzního rytmu byla zahájena kontinuální infuze s adrenalinem ve zvyšujících se dávkách (až 15 mg/hod). Nemožnost zvýšení systolického krevního tlaku nad 60 mmHg vyžadovalo pokračování v srdeční masáži. Po 45 minutách KPR byl podán bolus 2 mg terlipresinu, který umožnil úplné vysazení adrenalinu během 30 minut.<sup>34</sup>

#### **2.4.5. Dávkování terlipresinu**

V České republice je dostupný preparát Remestyp 1,0 inj. 10 ml/1 mg (Ferring – Léčiva a. s., Jesenice u Prahy), který obsahuje účinnou látku terlipresin 0,1 mg v 1 ml injekčního roztoku. Mezi běžné indikace podání terlipresinu patří krvácení z trávicího traktu a urogenitálního ústrojí (např. krvácení z jícnových varixů, žaludečních a duodenálních vředů, při funkčních a jiných metroragiích, při porodu, potratu apod.).

Úvodní doporučená dávka pro i. v. injekci je 2 mg terlipresinu, která je opakována každé 4 hodiny. Dávkování terlipresinu pro léčbu NZO není výrobcem stanoveno.

#### **2.5. Desmopresin**

Dalším syntetickým analogem vasopresinu je desmopresin (DDAVP, 1-desamino-8-D-arginin-vasopresin), který je používán k léčbě enurézy, diabetes insipidus a některých hematologických onemocnění. V experimentálním výzkumu jsou zkoumány účinky proti šíření nádorových buněk.<sup>120,121</sup> V ČR je DDAVP dostupný ve formě nosního spreje (Adiuretin 0,1 mg/ml nasal spray). Pro léčbu NZO není DDAVP používán.



### 3. Cíle a hypotéza disertační práce

#### 3.1. Východiska

Současné doporučené postupy pro rozšířenou neodkladnou resuscitaci zahrnují farmakoterapii jako nedílnou součást léčby NZO, přestože u žádného z léků zatím nebyl prokázán jeho jednoznačný přínos.<sup>10,16,81</sup> Farmakoterapie pomocí vasopresorů je do resuscitačních postupů zařazena za účelem zvýšení perfuze myokardu a mozku během provádění srdeční masáže. Katecholaminy mají stále menší význam, neboť kromě sporného přínosu vykazují řadu nežádoucích účinků (proarytmogenní efekt, prohloubení dysfunkce myokardu s oběhovou nestabilitou po srdeční zástavě, zhoršení mozkové mikrocirkulace apod.).<sup>19-22</sup>

Výzkum KPR se v posledních letech zabývá hledáním alternativních vasopresorů s odlišným mechanismem účinku.<sup>27,81</sup> Vasopresin patří mezi stresové hormony a vykazuje silné vasokonstrikční účinky v situacích, kdy běžně používané léky selhávají. Preparát určený pro léčebné použití není v evropských zemích registrovaný a podléhá pravidlům mimořádného dovozu.<sup>30</sup> Evropská doporučení pro KPR se proto více opírají o konsenzus odborníků, kteří považují adrenalin za lék první volby a podání vasopresinu nedoporučují vůbec. Zároveň poukazují na značný deficit důkazů, které by umožnily preferovat nebo zamítnout jeho používání.<sup>10</sup> Recentní metaanalýza klinických studií srovnávajících účinky vasopresinu a adrenalinu neprokázala přínos vasopresinu na dlouhodobé přežití pacientů po KPR bez ohledu na jeho podání v monoterapii nebo v kombinaci s jinými léky.<sup>81</sup>

Vzhledem k absenci důkazů svědčících pro přínos vasopresinu během KPR a jeho obtížné dostupnosti v našich podmínkách jsme navrhli možnost jeho nahrazení běžně dostupným syntetickým analogem s prodlouženým účinkem: terlipresinem. Terlipresin je selektivním V1 agonistou s výrazným vasokonstrikčním a protikrvácivým účinkem. Systémová vasokonstrikce byla prokázána ve farmakodynamických studiích.<sup>24</sup> Stav krevního oěhu při KPR, kdy je krevní tok generován pouze kompresemi hrudníku, je z patofyziologického hlediska přirovnáván k extrémní formě šokového stavu, při jehož léčbě je terlipresin úspěšně používán.<sup>24,31</sup>

Úspěšné použití terlipresinu v terapii zástavy krevního oběhu byl zdokumentován na malých souborech srdečních zástav u dětí a ojedinělých kazuistikách.<sup>33-35,119</sup> Použití terlipresinu v léčbě NZO kardiální etiologie, která se běžně vyskytuje u dospělých

pacientů, dosud nebylo testováno v žádné klinické studii ani v experimentu. Vzhledem k neurčitým výsledkům dosud provedených studií s vasopresinem a úplné absenci studií s terlipresinem při resuscitaci NZO kardiální etiologie, jsme se rozhodli ověřit účinek terlipresinu na zvířecím modelu VF a doplnit tak chybějící vědecké poznatky.

Na základě dosavadních znalostí a rešerše odborné literatury byla připravena randomizovaná experimentální studie TERCA (Terlipressin in Cardiac Arrest), která měla posoudit účinek podání terlipresinu s adrenalinem oproti samotnému adrenalinu na změny CorPP a CPP během KPR. Metodika experimentálního modelu NZO měla na praseti domácím vytvořit co nejlepší simulaci podmínek, které se běžně vyskytují u dospělých pacientů s mimonemocniční NZO.<sup>100</sup>

## **3.2. Cíle disertační práce**

### **3.2.1. Primární cíle**

1. Shrnutí poznatků o klinickém významu vasopresorů při KPR:
  - a. Kritické zhodnocení běžně používaných katecholaminů během KPR.
  - b. Porovnání účinků katecholaminů s léčebným potenciálem neadrenergních vasopresorů, zejména vasopresinu a terlipresinu.
  - c. Posouzení významu vasopresorů v léčbě nemocných s NZO v kontextu aktuálních doporučených postupů pro KPR a výsledků vybraných klinických studií, které posuzovaly účinky adrenalinu, vasopresinu nebo terlipresinu během KPR.
2. Experimentální studie TERCA:
  - a. Porovnání účinků léčby kombinací terlipresinu s adrenalinem a placebo s adrenalinem na experimentálním modelu VF.
  - b. Testování hypotézy, že terlipresin aplikovaný současně s první dávkou adrenalinu zvýší při déletrvající rozšířené neodkladné resuscitaci pro VF svým synergickým účinkem koronární anebo mozkový perfuzní tlak oproti léčbě kombinací adrenalinu s placebem.

### **3.2.2. Sekundární cíl**

Zavedení standardizovaného experimentálního modelu fibrilace komor na praseti domácím pro studium účinku různých léčebných intervencí prováděných v průběhu KPR,

případně během navazující poresuscitační péče, s možností jeho opakovaného využití pro další výzkumné projekty ve Fakultní nemocnici Hradec Králové.

### **3.3. Hypotéza**

Naše hypotéza předpokládala, že přidání jednorázové dávky terlipresinu ke standardní farmakologické léčbě zástavy oběhu opakovanými dávkami adrenalinu způsobí během KPR prováděné na experimentálním modelu VF zvýšení CorPP a CPP oproti podání placebo.

## 4. Experimentální studie

### 4.1. Úvod

Od 60. let minulého století jsou během KPR používány léky s vasopresorickými účinky, protože srdeční masáž generuje pouze 25–30 % normálního srdečního výdeje.<sup>9,67</sup> Cílem jejich podání je především zvýšit diastolický tlak v aortě a dosáhnout tak lepšího průtoku krve vitálně důležitými orgány při prováděné srdeční masáži.<sup>12,67</sup> Dosažený CorPP během KPR predikuje pravděpodobnost úspěšné defibrilace a ROSC, zatímco CPP ovlivňuje rozsah ischemického poškození mozku.<sup>12,14</sup>

ERC doporučuje podání adrenalinu během KPR ve tří- až pětiminutových intervalech, ačkoliv přínos adrenalinu pro dlouhodobé přežití nemocných zatím nebyl prokázán.<sup>10</sup> Nejčastěji používaným alternativním vasopresorem je v některých zemích neadrenergní hormon vasopresin (8-arginin vasopresin), jehož účinky byly zkoumány také na experimentálních modelech NZO.<sup>30,102,103,105</sup> Ojedinelé práce prokázaly příznivý vliv na odvrácení závažné hypotenze po použití terlipresinu (triglycyl-lysin-vasopresin), který je syntetickým analogem vasopresinu.<sup>33-35,37</sup> Ačkoliv terlipresin patří mezi látky se silnými vasokonstrikčními účinky, jeho potenciální úloha v léčbě VF, která je nejčastější příčinou mimonemocniční NZO u dospělých, dosud nebyla systematicky zkoumána.<sup>122</sup>

### 4.2. Materiál a metodika

#### 4.2.1. Soubor pokusných zvířat a materiálové vybavení

Prospektivní, randomizovaná, dvojité slepá, placebem kontrolovaná experimentální studie TERCA (*Terlipressin in Cardiac Arrest*) byla provedena na čtrnácti zdravých samicích prasete domácího (*Sus scrofa f. domestica*) o hmotnosti 30–35 kg ( $32,0 \pm 1,8$  kg).

Experiment TERCA byl realizován na operačním sále vivária Fakulty vojenského zdravotnictví v Hradci Králové, Univerzity obrany v Brně. Přehled spotřebního materiálu nezbytného pro realizaci experimentu a nákladů na nákup materiálu a pokusných zvířat je uveden v tabulce (Tab. 11).

Protokol studie byl schválen etickou komisí Fakulty vojenského zdravotnictví v Hradci Králové, Univerzity obrany v Brně a Rezortní komisí pro ochranu zvířat Ministerstva obrany v Praze.

**Tab. 11. Přehled použitého materiálu a léků**

Uvedené náklady na realizaci experimentu jsou uvedeny v Kč včetně DPH.

Materiálová položka	Jednotková cena (Kč)	Počet ks / zvíře	Celková cena / zvíře (Kč)	Poznámky
<b>Pokusná zvířata</b>				
prase domácí	3000	1	3000	orientační cena bez transportu
<b>Farmaka a infuzní roztoky</b>				
Stresnil inj. (1x100 ml/4000 mg)	468	0,05	23,4	4 mg/kg IM v premedikaci
Atropin Biotika 0.5 mg inj. (10x1 ml/0.5 mg)	53	1	53	0,1 mg/kg IM v premedikaci
Narkamon Spofa 1% inj. (10x10 ml/100 mg)	246	0,2	49,2	4 mg/kg IV k úvodu do CA
Fentanyl Torrex 50 µg/ml inj. (5x10ml/500 µg)	255,5	1	255,5	3 µg/kg IV + 5–20 µg/kg/hod IV
Thiopental ICN 0.5 g inj. sic. (1x500 mg)	69	1	69	50–100 mg bolus v úvodu do CA
Dormicum inj. (5x3 ml/15 mg)	377	1	377	0,5 mg/kg IV + 0,5 mg/kg/hod IV
Arduan inj. sic.(25x4 mg + solv.)	1384	0,25	346	0,2 mg/kg IV + 0,1 mg/kg/hod IV
Heparin Léčiva inj. (1x10 ml/50 000 IU)	87,7	1	87,7	300 IU/kg IV, 5 IU/ml infuz. roztoku
Adrenalin Léčiva inj. (5x1 ml/1 mg)	47,5	1,2	57	1 mg IV á 3 min. (celkem 6 mg IV)
Remestyp 1.0 inj. sol. (5x10 ml/1 mg)	1473,3	0,1	147,33	1 mg IV bolus (pouze 1 skupina)
NaCl 0,9% 1000 ml	35	5	175	
NaCl 0,9% 500 ml	18,4	1	18,4	
T51 k eutanázii zvířat				vivárium
aqua pro inj. 20x10 ml	73,5	1	73,5	
<b>Pomůcky pro zajištění průchodnosti dýchacích cest</b>				
endotracheální rourka	45	1	45	
zaváděcí mandrén pro usnadnění intubace	189	0,09	17,01	možnost opakovaného použití
bakteriální filtr	30	1	30	
<b>Pomůcky pro zajištění vstupu do krevního oběhu a monitoraci</b>				
injekční jehla 18G 1,2x40 mm Terumo	0,6	10	6	
injekční jehla 22G 0,7x40 mm Terumo	0,56	5	2,8	
injekční stříkačka 5 ml	0,9	5	4,5	
injekční stříkačka 10 ml	1,2	10	12	
injekční stříkačka 20 ml	1,9	10	19	
periferní kanyla 18G	14,81	2	29,62	
periferní kanyla 20G	14,81	2	29,62	
infuzní set IS 103 Gama	10,19	5	50,95	
hadička spojovací Linemed 45 cm	8,8	5	44	
arteriální katétr Vygon	451	1	451	

elektronický snímač tlaku (single transducer)	400	3	1200	aorta, pravá síň, dutá žíla
centrální žilní katétr Braun Certofix Trio	830	1	830	
EKG elektroda H92 hydrogel	2,5	8	20	včetně rezervy
sterilní roušky pro kanylaci cév		2	2	
šicí materiál		4	4	
přetlaková manžeta METPAK (1000 ml)	2370	0,14	331,8	možnost opakovaného použití
<b>Vybavení pro KPR</b>				
samolepící multifunkční defibrilační elektrody	1160	1	1160	
přístroj AutoPulse (Zoll Medical Corp.)	0	1	0	zapůjčka od společnosti OMS-ZOLL
AutoPulse LifeBand (masážní pás)	4000	0,18	720	možnost opakovaného použití
<b>Monitorace intrakraniálního tlaku</b>				
intraparenchymové čidlo ICP Raumedic	20500	1	20500	
Skull Bolt Kit	3300	1	3300	
<b>Ostatní spotřební materiál</b>				
vyšetřovací rukavice vel. L nepudrované	1,2	50	60	
sterilní rukavice vel. 8 nepudrované	12,5	10	125	
Cutasept F 50 ml spray	109	1	109	
obinadlo Esmarch 60x1250 mm	39	0,09	3,51	možnost opakovaného použití
samolepící obvaz 7x5 cm Curapore (5 ks)	29,8	1	29,8	
náplast fixační 1,25 cm Rudafix	6,8	1	6,8	
náplast 2,5 cm Durapore	34,5	1	34,5	
<b>materiálové náklady / zvíře</b>				
			33909,94	
předpokládaný počet pokusných zvířat (ks)			16	včetně rezervy
<b>celkové materiálové náklady</b>			542559,04	

#### 4.2.2. Příprava pokusných zvířat

Zvířata byla před pokusem ponechána přes noc lačná, ale měla volný přístup k vodě. Veškeré diagnostické a léčebné zákroky byly prováděny v celkové anestezii.

Anestezie byla zahájena intramuskulární injekcí azaperonu (neuroleptikum; Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgie) v dávce 2 mg/kg, atropinu (Hoechst - Biotika, Martin, Slovensko) dávce 0,02 mg/kg a ketaminu (Spofa AS, Praha, Česká republika)

v dávce 20 mg/kg přibližně 30 minut před intubací. Po úvodu do anestezie byla zvířata umístěna na zádovou desku resuscitačního přístroje AutoPulse Model 100 (Zoll Medical Corp., Chelmsford, MA, USA) a do obou ušních žil byl zaveden periferní žilní katétr 18G pro podávání léků a tekutin. Kontinuálně bylo monitorováno EKG. Tracheální intubace byla provedena při spontánní ventilaci rourkou s těsnící manžetou velikosti 7,0 ID (SIMS Portex sro, Kent, Velká Británie). Během zajišťování průchodnosti dýchacích cest byla anestezie doplněna podle potřeby nitrožilní aplikací thiopentalu v dávce 1–3 mg/kg (ICN Czech Pharma, Praha, Česká republika). Po intubaci a napojení na ventilátor Siemens-Elema, Model SV 900C (Siemens-Elema AB, Solna, Švédsko) byla zahájena umělá plicní ventilace frekvencí 19 dechů za minutu s  $FiO_2$  0,4 (Obr. 12). Cílem ventilace bylo udržení normokapnie ( $EtCO_2$  35–40 mmHg).

Udržování anestezie bylo zajištěno kontinuální aplikací midazolamu (Roche, Praha, Česká republika) v dávce 0,3 mg/kg/hod, fentanylu (Torrex Chiesi Pharma, Vídeň, Rakousko) 5–20 mg/kg/hod a pancuronium (myorelaxans; Organon, Oss, Nizozemí) 0,5 mg/kg/hod v lineárních dávkovačích. Hloubka anestezie byla posuzována podle hodnoty tepové frekvence a krevního tlaku. Infuze Ringerfundinu (B. Braun, Melsungen, Německo) v dávce 10 ml/kg/hod sloužila k úhradě ztrát tekutin a udržování pozitivního centrálního žilního tlaku (CVP).

Vitální funkce byly monitorovány dvojicí monitorů Datex-Ohmeda S/5 (Datex-Ohmeda Instrumentarium Corp., Helsinky, Finsko) (Obr. 13) a defibrilátoru Zoll M Series (Zoll Medical Corp., Chelmsford, MA, USA) (Obr. 14 a 15).

V případě potřeby byl k udržení tělesné teploty ve fyziologickém rozmezí 37,5–38,5 °C používán ohřívač Warm Touch Model 5100 (Mallinckrodt Inc, Cincinnati, OH, USA) (Obr. 16).

### **4.2.3. Monitorace**

Po indukci celkové anestezie byla provedena kanylace hrudní aorty cestou krční tepny pomocí katétru 7F 200 mm Certofix Duo (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Německo) za účelem monitorování aortálního krevního tlaku a odebrání vzorků arteriální krve. Sheath Intro-Flex 8,5F (Edwards Lifesciences LLC, Irvine, CA, USA) byl zaveden přes vnitřní jugulární žílu (Obr. 17) do horní duté žíly k měření tlaku v pravé síni (RAP), který byl pro účely tohoto experimentu považován za centrální žilní tlak (CVP). Průchodnost vstupů byla udržována infuzí fyziologického roztoku s heparinem (5 IU/ml) rychlostí 3 ml/hod. Elektronické snímače tlaku Gabarith PMSET (Becton Dickinson,

Franklin Lakes, NJ, USA) byly umístěny na úrovni pravé srdeční síně. CorPP levé komory byl definován jako tlakový rozdíl mezi tlakem v aortě a pravou síní během diastoly a byl kalkulován z měřených hodnot diastolického aortálního tlaku (DAP) a tlaku v pravé síní (RAP) podle vzorce:

$$\text{CorPP} = \text{DAP} - \text{RAP}.$$

Kraniotomie k zavedení čidla pro měření nitrolebního tlaku (ICP) byla provedena v horní části frontální kosti, asi 10 mm paramediálně k sagitálnímu švu (Obr. 18).<sup>123</sup> Intraparenchymové ICP čidlo Codman Microsensor (Codman, Johnson&Johnson, Raynham, MA, USA) bylo zavedeno do čelního laloku do hloubky 20 mm a vyvedeno tunelizovaným kanálem v podkoží (Obr. 19).

Hodnota CPP byla kalkulována z hodnot středního aortálního tlaku (MAP), nitrolebního tlaku (ICP) a centrálního žilního tlaku (CVP) podle vzorce:

$$\text{CPP} = \text{MAP} - (\text{ICP} + \text{CVP}).^{124}$$

Veškeré hodnoty byly zaznamenávány po minutových intervalech. Monitorované parametry (primární i kalkulované) shrnuje tabulka (Tab. 12). Po ukončení instrumentace následovala stabilizace stavu po dobu 45 minut (Obr. 20 a 21).

Vzorky k vyšetření arteriálních krevních plynů (ABG, arterial blood gas) byly odebírány po 15 minutách. Sledovány byly hodnoty pH, parciální tlaky kyslíku a oxidu uhličitého (PaO<sub>2</sub> a PaCO<sub>2</sub>), saturace hemoglobinu kyslíkem (SaO<sub>2</sub>) a deficit bází (BE, base excess).

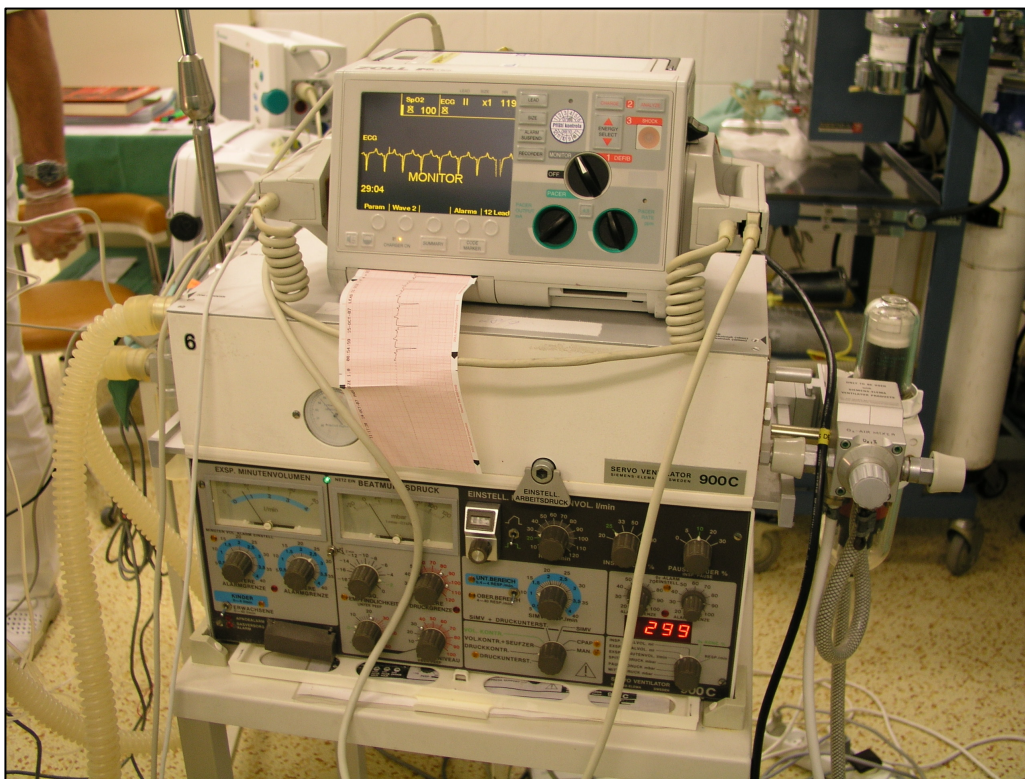
Krevní plyny byly vyšetřovány v analyzátoru AVL Omni 6 (Roche Diagnostics, Graz, Rakousko) s korekcí výsledků podle tělesné teploty.



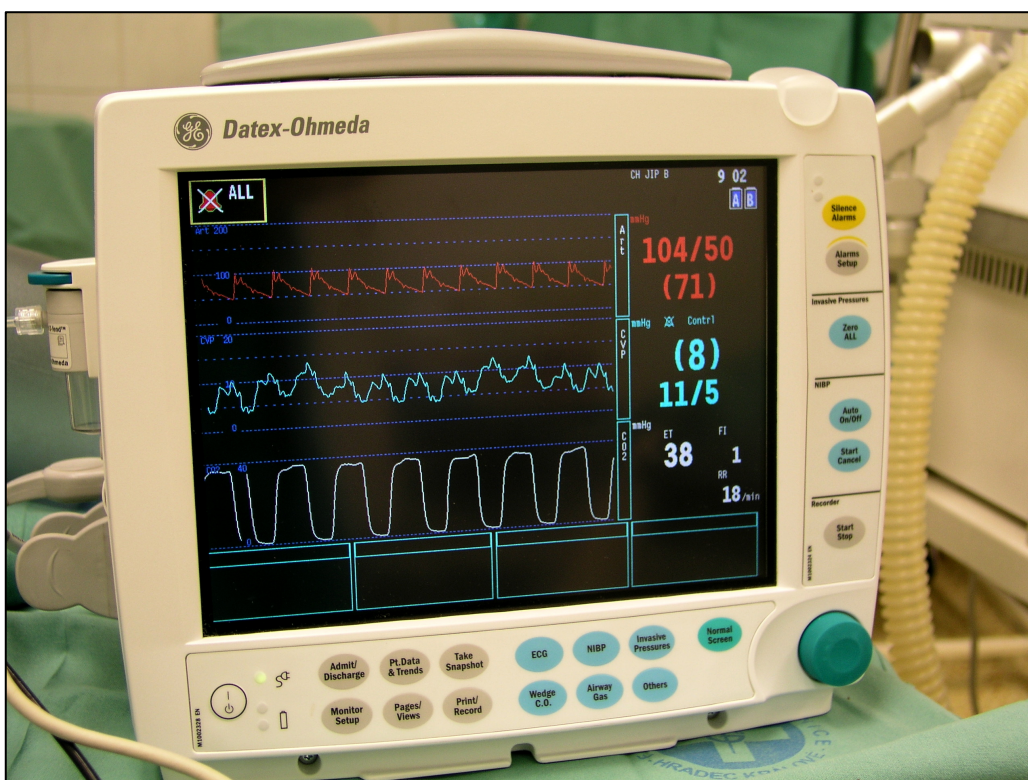
Tab. 12. Sledované primární a kalkulované parametry

<b>Neinvazivní parametry</b>		
	<b>Kontinuální měření</b>	<b>Semikontinuální měření</b>
■ srdeční frekvence	X	
■ dechová frekvence	X	
■ SpO <sub>2</sub>	X	
■ EtCO <sub>2</sub>	X	
■ dechový objem	X	
■ minutová ventilace	X	
■ rektální tělesná teplota	X	
■ OPS imaging (mikrocirkulace)		X
<b>Invazivní parametry</b>		
■ arteriální krevní tlak v hrudní aortě	X	
■ centrální žilní tlak	X	
■ tlak v pravé srdeční síni	X	
■ nitrolební tlak	X	
■ arteriální krevní plyny		X
<b>Kalkulované parametry</b>		
■ cerebrální perfuzní tlak		
■ koronární perfuzní tlak		

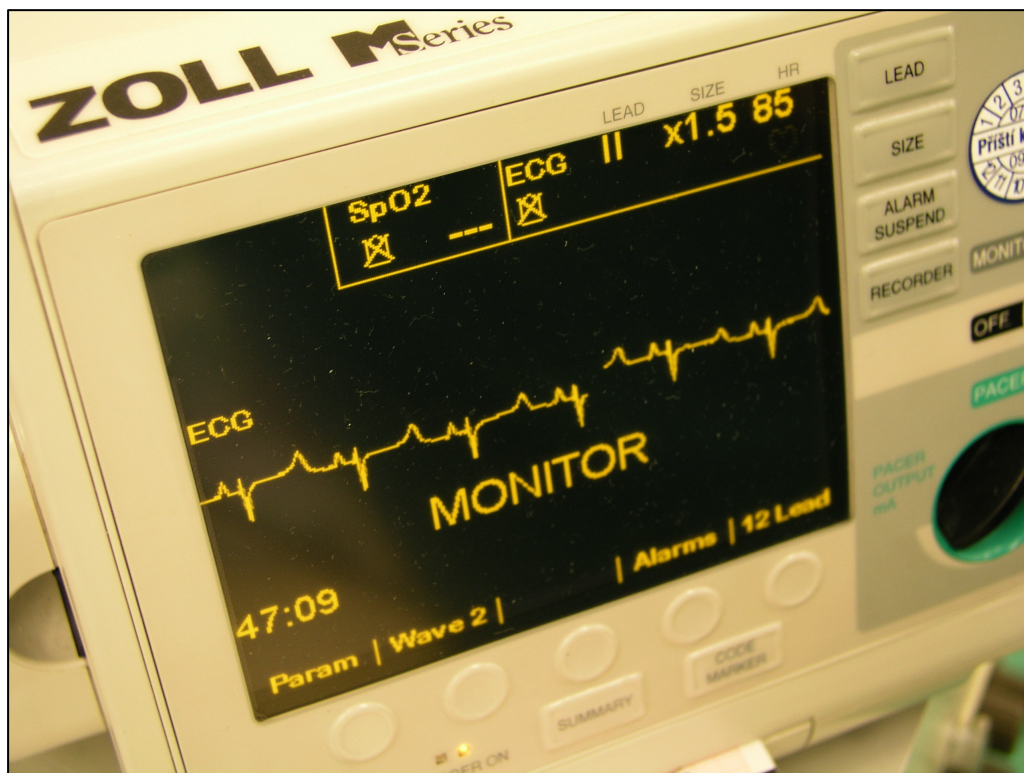
**Obr. 12. Přístroj pro umělou plicní ventilaci Siemens-Elema SV 900C**  
(Siemens-Elema AB, Solna, Švédsko)



**Obr. 13. Monitorace arteriálního krevního tlaku, CVP a EtCO<sub>2</sub>**



Obr. 14. EKG křivka před indukcí VF



Obr. 15. EKG křivka po indukcí VF



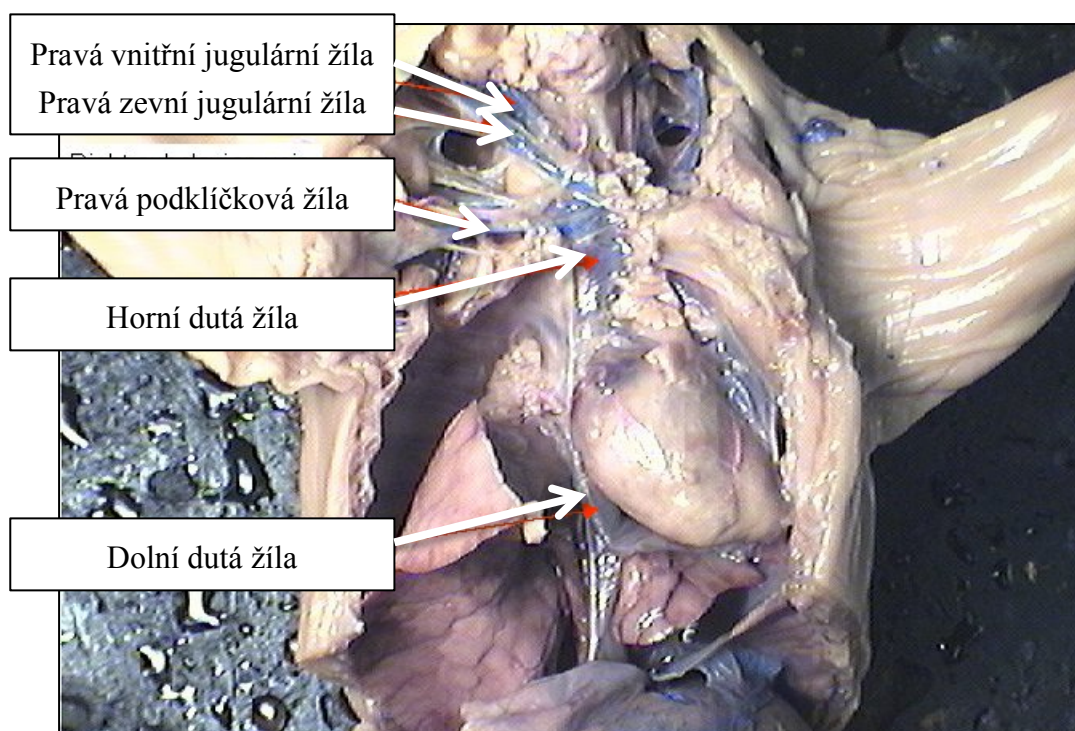
**Obr. 16. Zajištění normotermie pomocí ohřívacích pokrývek WarmTouch**

(Mallinckrodt Inc, Cincinnati, OH, USA)

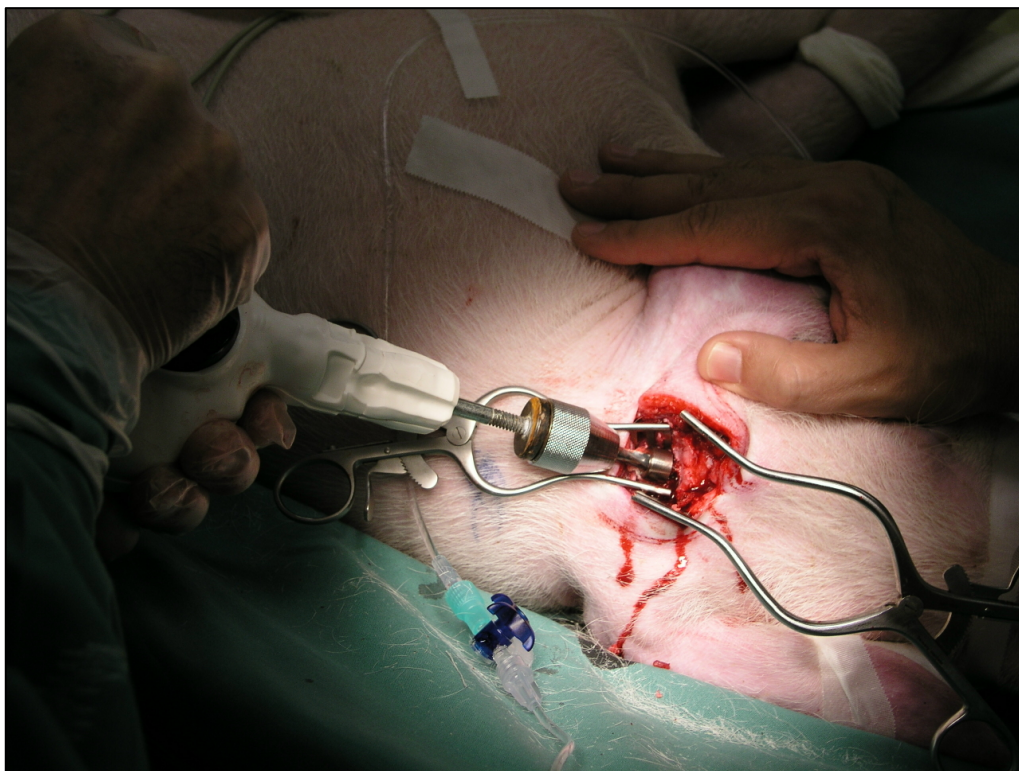


**Obr. 17. Anatomie žilního systému v oblasti krku a hrudníku prasete**

Katétr pro monitoraci CVP (RAP) byl zaváděn vnitřní jugulární žílou do horní duté žíly.

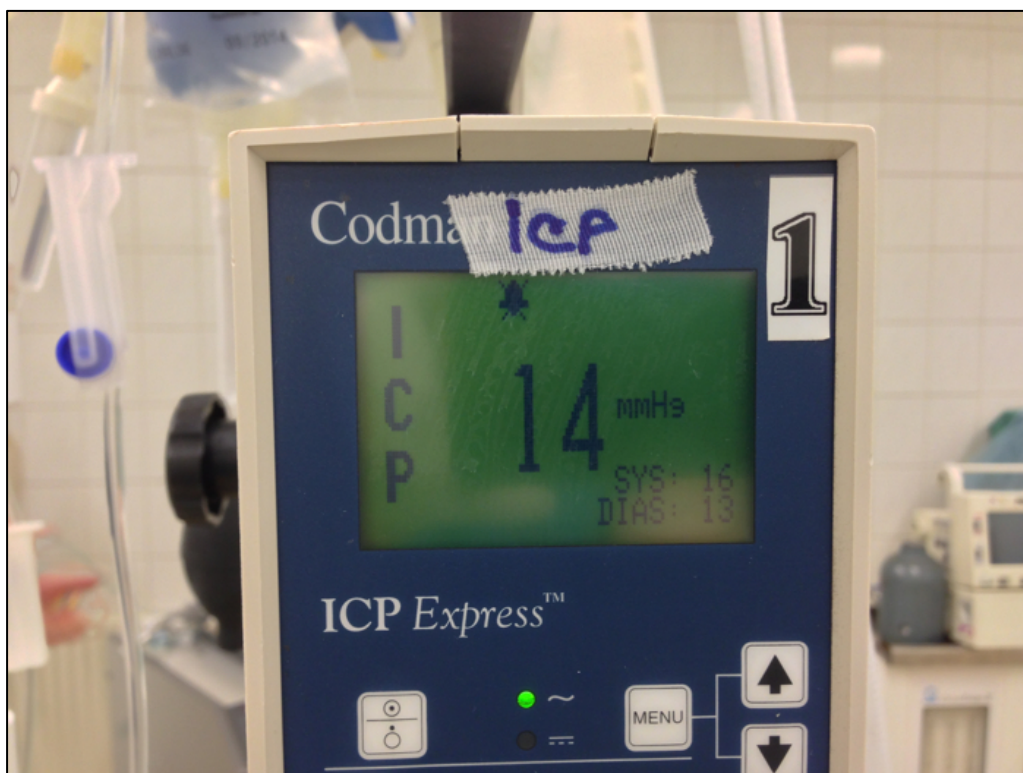


**Obr. 18. Kraniotomie k zavedení čidla pro měření ICP ve frontálním laloku**

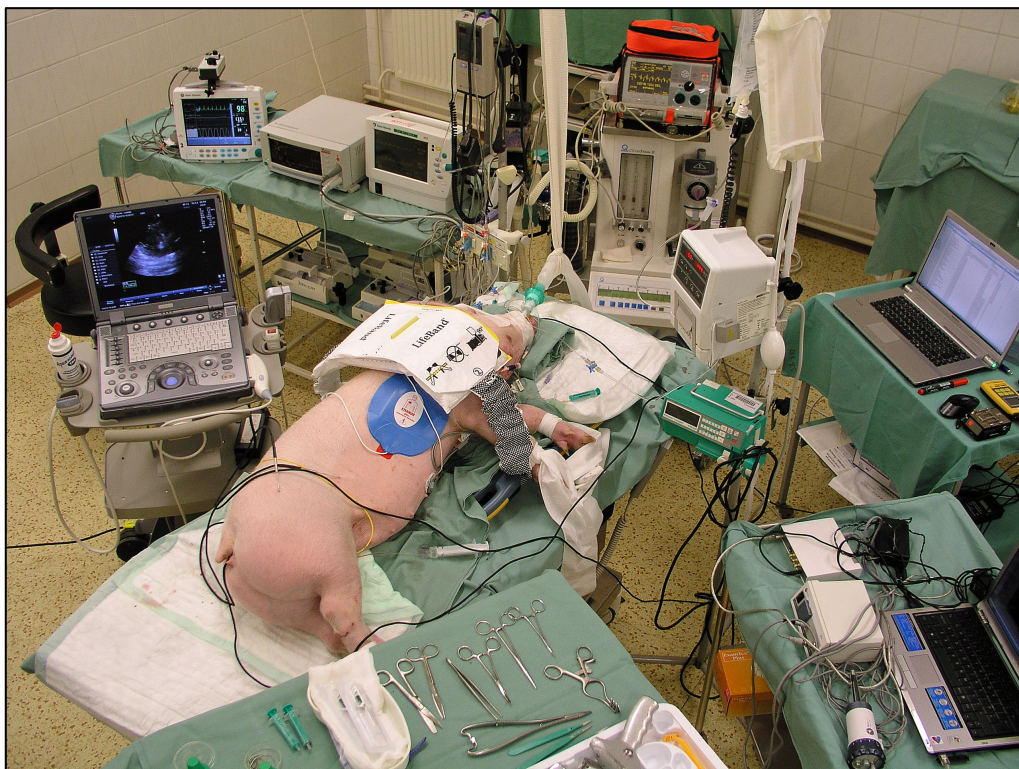


**Obr. 19. Monitor nitrolebního tlaku ICP Express**

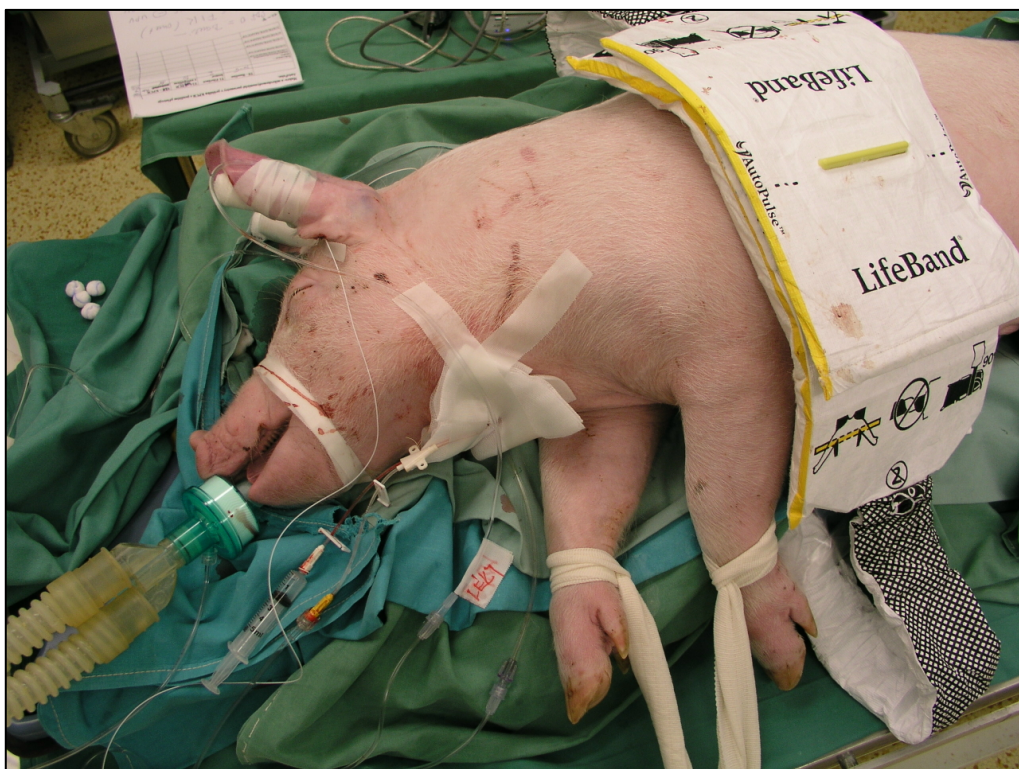
(Codman & Shurtleff Inc., Raynham, MA, USA)



**Obr. 20. Monitorace experimentálního zvířete na operačním sále vivária**



**Obr. 21. Pokusné zvíře s kompletní monitorací ve fázi stabilizace stavu s připraveným resuscitačním přístrojem AutoPulse (Zoll Medical Corp., Chelmsford, MA, USA)**



#### 4.2.4. Experimentální protokol studie TERCA

Časový průběh experimentu je zobrazen na Obr. 22. Pět minut před indukcí zástavy oběhu ( $T = -5$ ) byl aplikován heparin v dávce 5000 IU k prevenci vzniku intrakardiálních trombů, bylo ukončeno podávání všech anestetik a zahájena ventilace vzduchem bez příměsi kyslíku ( $FiO_2 = 0,21$ ). Zároveň byly zaznamenány výchozí hodnoty sledovaných oběhových parametrů a ICP (*baseline*).

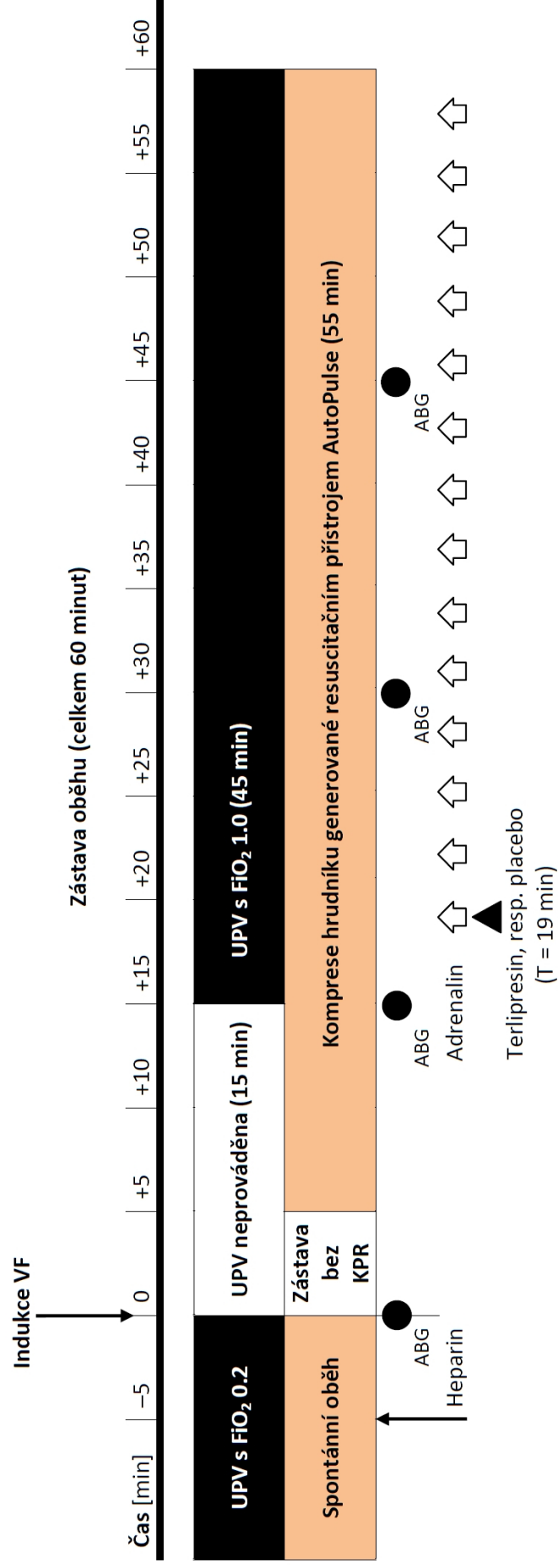
Fibrilace komor byla navozena střídavým proudem o napětí 5–10 V prostřednictvím intrakardiální bipolární stimulační elektrody VascoStim (Arrow Int. Europe, Tongeren, Belgie) zavedené cestou centrálního žilního katétru do hrotu pravé srdeční komory. Čas zástavy oběhu ( $T = 0$ ) byl definován jako čas vyrovnání hodnot aortálního a centrálního žilního tlaku při přítomnosti VF nebo asystolie na monitoru.

Po pěti minutách neléčené zástavy oběhu ( $T = 5$ ) byla zahájena srdeční masáž frekvencí 80/min pomocí mechanického resuscitačního přístroje AutoPulse. Přístroj po úvodní kalibraci zajišťuje konstantní 20% redukcí předozadního průměru hrudníku (Obr. 23).<sup>125</sup>

Po 15 minutách od indukce zástavy oběhu ( $T = 15$ ) byla zahájena rozšířená neodkladná resuscitace včetně umělé plicní ventilace ( $FiO_2 = 1,0$ ,  $V_T$  8 ml/kg, RR 10/min), která pokračovala po dobu dalších 45 minut.

Zvířata byla randomizována do dvou počtem shodných skupin TER ( $n = 7$ ) a ADR ( $n = 7$ ). Randomizační schéma bylo generováno pomocí webové aplikace *Randomization.com*' (<http://www.randomization.com>) metodou náhodných permutovaných bloků o velikosti 6 a 8. Léky byly dodávány do vivária nařaděné ve fyziologickém roztoku v očíslovaných 10 ml injekčních stříkačkách. Přípravu stříkaček provedl personál, který se experimentu přímo nezúčastnil. Randomizační schéma nebylo personálu vivária k dispozici do dokončení statistického zpracování dat.

První vasopresor byl v obou skupinách podán teprve po uplynutí 19 minut od indukce VF ( $T = 19$ ). Ve skupině TER byl spolu s první dávkou adrenalinu (Zentiva, Praha, Česká republika) aplikován terlipresin (Ferring-Léčiva, Jesenice u Prahy, Česká republika), oba léky v dávce 30  $\mu$ g/kg. Ve skupině ADR bylo s první dávkou adrenalinu podáno placebo (10 ml fyziologického roztoku). Všechny léky byly podávány nitrožilně cestou periferního žilního vstupu na ucho a propláchnuty roztokem Ringerfundinu. V obou skupinách byla stejná dávka adrenalinu opakována každé 3 minuty.



**Obr. 22. Časový průběh experimentu**

Bílé šipky znázorňují aplikaci jednotlivých dávek adrenalinu, černá šipka označuje podání terlipresinu ve skupině TER, resp. placebo ve skupině ADR. Zkratky: ABG = odběr vzorků na vyšetření krevních plynů,  $\text{FiO}_2$  = inspirační frakce kyslíku ve vdechované směsi, UPV = umělá plicní ventilace, VF = fibrilace komor.



**Obr. 23. Resuscitační přístroj AutoPulse**  
(ZOLL Medical Corp., Chelmsford, USA)

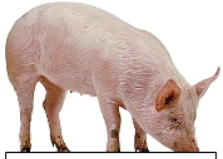


Záznam vybraných oběhových parametrů a ICP byl prováděn v pravidelných minutových intervalech (Obr. 24 a 25). Odběry arteriální krve k vyšetření ABG byly provedeny v čase  $T = -1$  (*baseline*),  $T = 15$  (po pětiminutovém období neléčené zástavy oběhu a desetiminutovém období resuscitace bez ventilace),  $T = 30$  a  $T = 45$  (po 15, resp. 30 minutách probíhající rozšířené neodkladné resuscitace). Experiment byl ukončen po 60 minutách trvání zástavy oběhu.


Pro případ ROSC byl k dispozici veterinární preparát T 61 (Intervet International, Boxmeer, Nizozemí) používaný k bezexcitační eutanázii zvířat.

Všechna zvířata byla pitvána k ověření správné polohy katétrů a posouzení rozsahu poranění hrudníku a vnitřních orgánů po mechanické srdeční masáži, zejména případné krevní ztráty s možným vlivem na monitorované hodnoty.

Obr. 24 a 25. Protokol pro záznam sledovaných parametrů a formulář pracovního postupu (tzv. *check-list*)



**Posouzení účinku terlipresinu na průtok krve  
mozkem a myokardem při kardiopulmonální resuscitaci  
na zvířecím modelu**




tělesná hmotnost \_\_\_\_\_ kg

experimentální protokol (verze 20071013)\_1  
prase číslo \_\_\_\_\_

měření číslo	1						2			
čas (min)	T=-1	T=0	T=1	T=2	T=3	T=4	T=5	T=6	T=7	T=8
upřesnění času měření	stabilní oběh před indukcí VF						5 min po zástavě bez KPCR			
tělesná teplota (°C)										
EKG (VF / PEA / ASY)										
V <sub>T</sub> (ml)										
SpO <sub>2</sub> (%)										
EtCO <sub>2</sub> (mmHg)										
DAP (mmHg)										
RAP (mmHg) *										
CPP <sub>LV</sub> = DAP - RAP										
IBP <sub>LV</sub> / A <sub>0</sub> (mmHg)										
MAP (mmHg)										
ICP (mmHg)										
* RAP - CVP (mmHg)										
CPP = MAP - (ICP + CVP)										
SDF číslo měření										
vyšetření KP-A										

DAP = diastolic aortic pressure, RAP = right atrial pressure, CPP<sub>LV</sub> = left ventricle coronary perfusion pressure, MAP = mean aortic pressure, ICP = intracranial pressure, CVP = central venous pressure, CPP = cerebral perfusion pressure

**Posouzení účinku terlipresinu na průtok krve  
mozkem a myokardem při kardiopulmonální resuscitaci  
na zvířecím modelu**



pracovní postup

- premedikace (Stresnil 2 mg/kg + Atropin 0,06 mg/kg + Narkamon 20 mg/kg IM)
- zvažení zvířete + změnění obvodu hrudníku
- uložení na přístroj AutoPulse + upevnění kompresního pásu na hrudník
- zavedení dvou IV kanylí 18G do ušních žil
- kontinuální infuze R1/1 (celkem 10 ml/kg/hod)
- pulzní oxymetrie (ucho)
- úvod do celkové anestézie (Narkamon 4 mg/kg + Fentanyl 3 µg/kg + event. Thiopental 3-5 mg/kg IV)
- endotracheální intubace (ID 7,0) při spontánní ventilaci
- napojení na ventilátor – CMV (V<sub>T</sub> 8-10 ml/kg, RR 16-20/min, FiO<sub>2</sub> 0,4)
- kapnometrie (cílová hodnota EtCO<sub>2</sub>: 35-40 mmHg)
- udržování celkové anestézie se svalovou relaxací (Dormicum 0,3-0,5 mg/kg/hod + Fentanyl 5-20 µg/kg/hod + Pavulon 0,2-2 mg/kg/hod)
- zavedení teplotního čidla do jícnu (cílová hodnota TT: 37-38 st.)
- monitorace EKG
- zavedení arteriálního katétru (a. carotis, event. a. femoralis) do aorty, napojení na monitor, kalibrace (proplach: Heparin 5 IU/1 ml roztoku; 3 ml/hod)
- zavedení dvoucestného ČŽK (v. jugularis) do P síně, napojení na monitor, kalibrace (proplach: Heparin 5 IU/1 ml roztoku; 3 ml/hod)
- zavedení ICP čidla (návrť o průměru 5 mm; lokalizace: 10 mm paramediálně a 10 mm dorzálně od koronárního žvu) + monitorace ICP

- NCH: zavedení SDF sondy na povrch mozkové kůry (návrť „cerebral window“ parieto-temporálně na protilehlé straně, odstranění cév, incize tvrdé pleny, zavedení sondy, získání obrazu a fixace sondy)
- stabilizace stavu (60-90 min)
- INT: zavedení stimulační elektrody do hrotu P srdeční komory cestou ČŽK
- kontrola techniky a monitorace
- zahájení odpočítávání (hodiny)
- T=-5: snížení FiO<sub>2</sub> na 0,2 !!!
- T=-2: Heparin 5000 IU IV (event. 300 IU/kg IV dle domluvy)
- T=-1: odběr arteriálních KP (stabilizovaný stav)
- T=0: indukce srdeční zástavy = VF (vysokofrekvenční stimulace 20-50 Hz nebo elektrický výboj 1 J do vlny T)
- ponechání zvířete bez pomoci po dobu 5 min
- T=5: zahájení srdeční masáže (AutoPulse) + monitorace V<sub>T</sub> !!!, EtCO<sub>2</sub> a SpO<sub>2</sub> + pravidelný záznam srdečního rytmu (Zoll M Series)
- T=15: odběr arteriálních KP (po 10 min „cardiac-only resuscitation“)
- T=15: zahájení ventilace s FiO<sub>2</sub> 1,0
- T=19: Adrenalin 1 mg, příp. 30 µg/kg IV dle domluvy + Remestyp 1 mg IV nebo NaCl 0,9% 10 ml IV do ušní žíly + proplach 20 ml F1/1
- další postup dle protokolu (viz „časový průběh experimentu“)
- T=30 a T=45: odběr arteriálních KP
- T=60: ukončení resuscitace (při ROSC aplikace preparátu T 61)
- pitva (kontrola uložení katétrů, poranění skeletu a orgánů)

#### 4.2.5. Statistická analýza

Statistické zpracování dat bylo provedeno pomocí softwaru Statistica 9.0 (StatSoft Inc, Tulsa, OK, USA) ve spolupráci s Oddělením výpočetní techniky Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze.

Testovanou hypotézou bylo, že terlipresin oproti placebo zvýší CorPP a CPP během prováděné KPR pro VF na experimentálním modelu po přidání jeho jednorázové dávky ke standardní farmakologické léčbě zástavy oběhu opakovanými dávkami adrenalinu.

Kolmogorovův-Smirnovův test byl použit k ověření Gaussova rozdělení dat. Rozdíly uvnitř skupin a mezi nimi byly analyzovány metodou oboustranné analýzy rozptylu (ANOVA) pro opakovaná měření.

Fisherův LSD (*least significant difference*) test byl použit k testování *post hoc* a pro identifikaci rozdílů mezi skupinami. Základní charakteristiky souboru a časové intervaly byly analyzovány pomocí dvouvzorkového t-testu pro kontinuální proměnné. Pro srovnávání proporcí byl používán exaktní Fisherův test.

Všechny údaje a výsledky jsou vyjádřeny jako průměr  $\pm$  směrodatná odchylka (SD). Za statisticky významnou byla považována hodnota  $P < 0,05$ .

### 4.3. Výsledky

Před indukcí zástavy oběhu nebyly zjištěny rozdíly v anatomických parametrech ani ve vybraných hodnotách fyziologických funkcí pokusných zvířat mezi skupinami TER a ADR (Tab. 13).

Tab. 13. Základní charakteristiky souboru

Skupina	TER	ADR	P
Počet pokusných zvířat (n)	7	7	N/A
Hmotnost (kg)	32,0 ± 1,9	32,1 ± 1,9	0,95
Obvod hrudníku (cm)	66,4 ± 3,4	67,1 ± 2,9	0,68
Tepová frekvence (za min)	114 ± 11	111 ± 14	0,67
Střední arteriální tlak (mmHg)	68,1 ± 12,1	68,7 ± 10,8	0,92
Centrální žilní tlak (mmHg)	5,0 ± 2,2	6,8 ± 5,3	0,42
Nitrolební tlak (mmHg)	6,1 ± 3,6	7,8 ± 4,3	0,43

Po zahájení srdeční masáže (T = 15) došlo ke statisticky významnému vzestupu CorPP i CPP ve srovnání s obdobím neléčené fibrilace komor (T = 5) u všech pokusných zvířat ( $9,5 \pm 5,5$  vs.  $-1,3 \pm 1,0$  mmHg pro CorPP, resp.  $20,9 \pm 7,3$  vs.  $-13,5 \pm 3,8$  mmHg pro CPP,  $P < 0,001$ ). Na konci fáze resuscitace bez umělého dýchání, tzn. před zahájením rozšířené neodkladné resuscitace, nebyly mezi skupinami TER a ADR zjištěny žádné rozdíly v celkové dávce podaných léků, v hodnotách nitrolebního tlaku, arteriálního ani centrálního žilního tlaku, ani ve výsledcích vyšetření krevních plynů.

Rozdíly ve vasokonstrikčním účinku terlipresinu s adrenalinem oproti placebo s adrenalinem jsou graficky vyjádřeny změnami systolického tlaku v aortě (Obr. 26). V časech 35, 45 a 55 minut od začátku fibrilace komor byl CorPP  $12 \pm 4$ ,  $11 \pm 6$  a  $10 \pm 5$  mmHg ve skupině TER na rozdíl od  $6 \pm 4$ ,  $1 \pm 5$  a  $-1 \pm 4$  mmHg ve skupině ADR ( $P =$

0,03, < 0,001 a < 0,001).

Léčba kombinací terlipresinu s adrenalinem udržela CorPP na hodnotě vyšší než 10 mmHg, resp. CPP vyšší než 20 mmHg, po významně delší dobu než při léčbě placebem s adrenalinem ( $27,9 \pm 11,0$  vs.  $10,1 \pm 5,8$  minut pro CorPP,  $P = 0,003$ ;  $3,6 \pm 2,5$  vs.  $0,1 \pm 0,4$  min pro CPP,  $P = 0,004$ ). V čase 20 minut od prvního podání léku převýšil CorPP hodnotu 10 mmHg u 6 ze 7 zvířat (85,7 %) ve skupině TER, zatímco placebo s adrenalinem nezvýšilo tlak na tuto hodnotu u žádného zvířete ve skupině ADR ( $P = 0,005$ ) (Obr. 27).

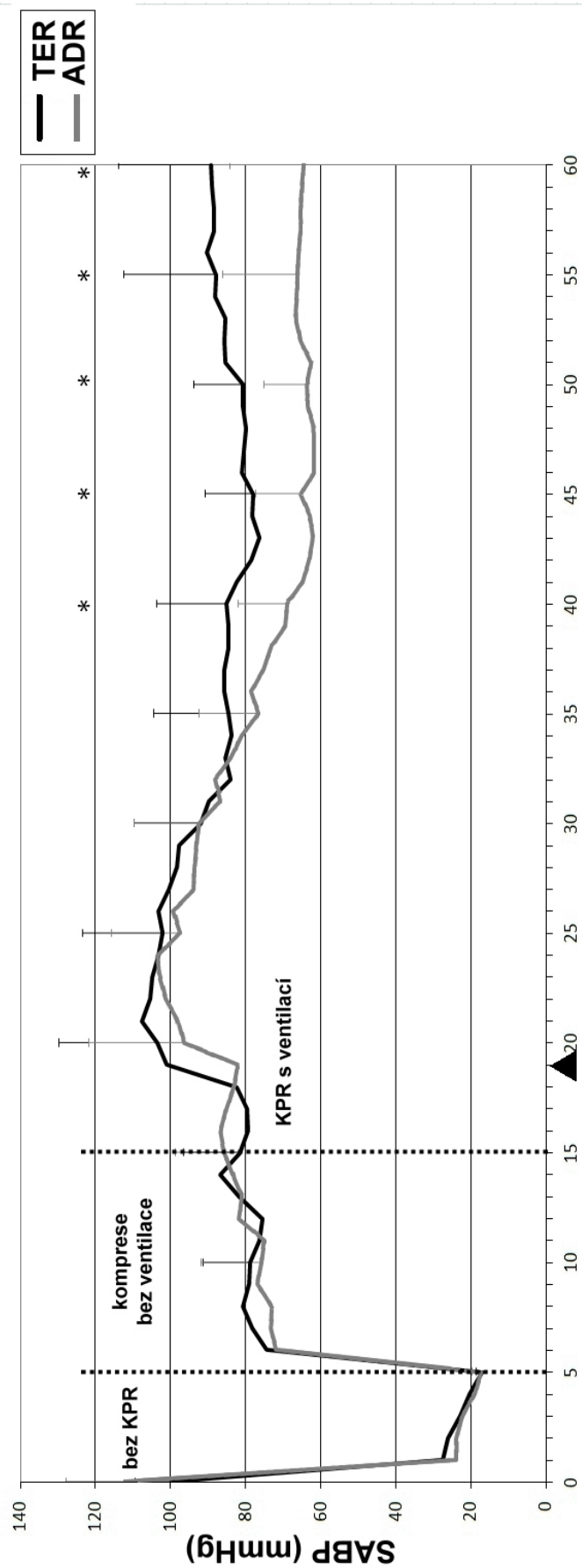
Mozkový perfuzní tlak (CPP) v čase 35, 45 a 55 minut po vzniku zástavy oběhu byl ve skupině TER  $23 \pm 7$ ,  $20 \pm 7$  a  $23 \pm 7$  mmHg a ve skupině ADR  $13 \pm 7$ ,  $6 \pm 5$  a  $6 \pm 7$  mmHg ( $P = 0,01$ , < 0,001 a < 0,001). Hodnota CPP byla signifikantně vyšší ve skupině TER ve srovnání se skupinou ADR a perfuzní tlak zde převyšoval 20 mmHg do pozdní fáze KPR (Obr. 28).

Analýza krevních plynů neprokázala žádné statisticky významné rozdíly mezi skupinami. Ke zvýšení pH v obou skupinách došlo po zahájení rozšířené neodkladné resuscitace s ventilací ( $P = 0,01$  a  $P = 0,02$  pro  $T = 30$  vs.  $T = 15$ ). Mezi skupinami nebyly zjištěny žádné rozdíly pH v časech  $T = 30$  a  $T = 45$  ( $7,30$  vs.  $7,24$ ,  $P = 0,26$ , resp.  $7,25$  vs.  $7,25$ ,  $P = 0,92$ ). U prasat léčených terlipresinem byla dosažena vyšší hodnota  $\text{PaO}_2$  v období 10 minut po podání prvního léku ve srovnání se zvířaty léčených pouze adrenalinem ( $341$  vs.  $238$  mmHg,  $P = 0,03$ ) (Tab. 14).

K obnovení spontánního oběhu nedošlo u žádného zvířete. U všech prasat došlo ke změně srdečního rytmu v asystolii před ukončením pokusu. Fibrilace komor s možností léčby elektrickým výbojem trvala ve skupině TER  $47,4 \pm 8,9$  minut oproti  $40,3 \pm 11,4$  minut ve skupině ADR ( $P = 0,22$ ).

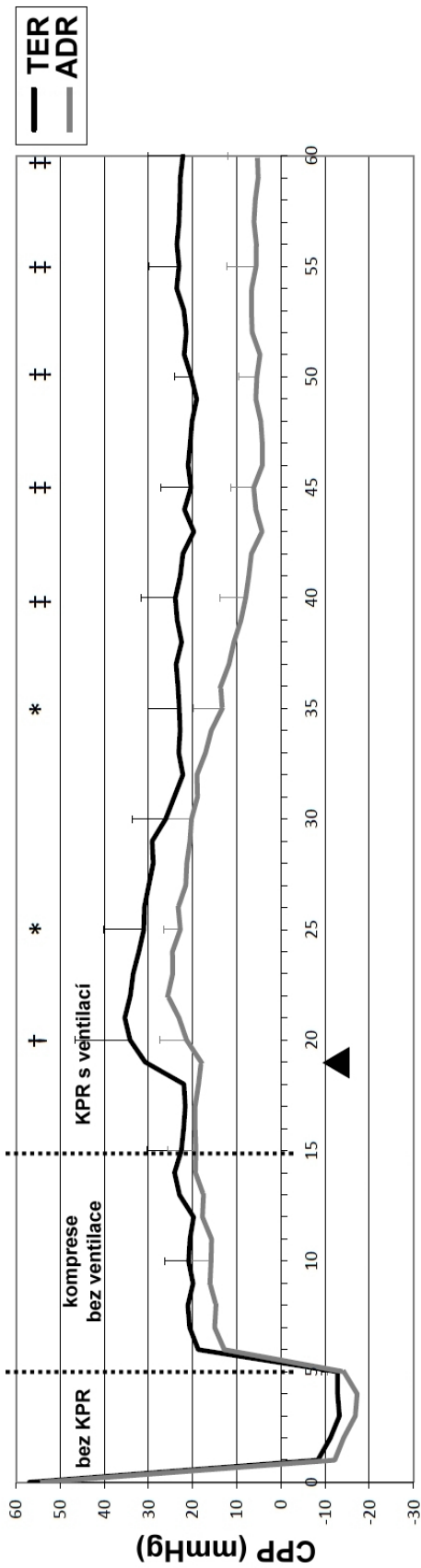
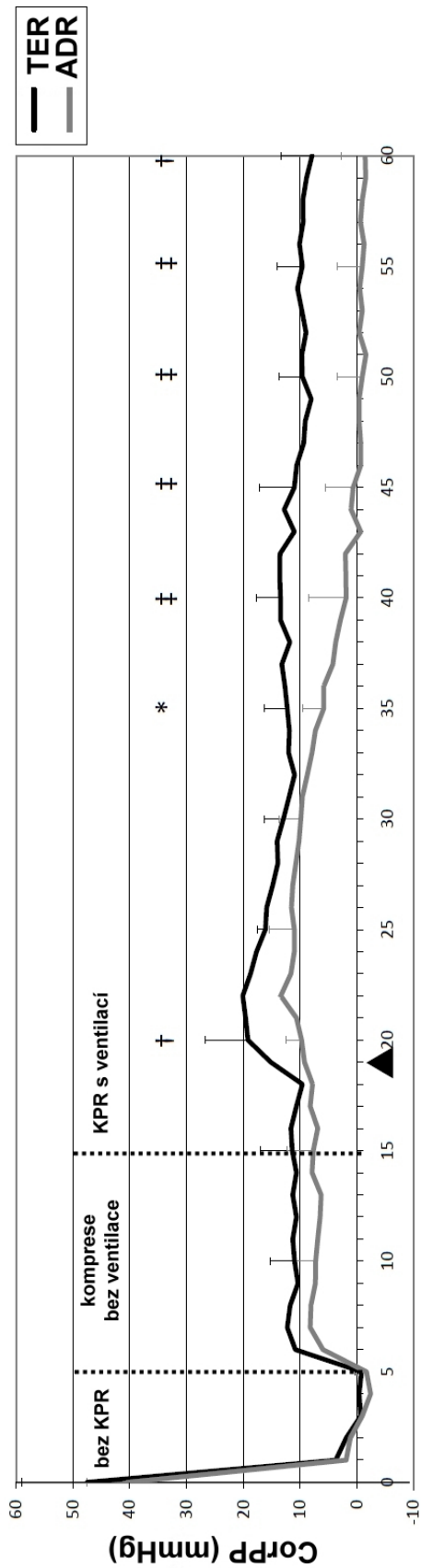
Pitva potvrdila u všech zvířat správnou polohu katétrů. U dvou zvířat ze 14 (14,3 %) byla nalezena nezávažná poranění hrudníku. V prvním případě byly zjištěny zlomeniny žeber a jednostranný hemotorax s krevní ztrátou odhadnutou na méně než 100 ml u zvířete ze skupiny TER, v druhém případě mnohočetné zlomeniny žeber u zvířete ze skupiny ADR.

Detailní výsledky experimentu jsou uvedeny v následujících grafech a tabulce (Obr. 26–28, Tab. 14).



**Obr. 26. Vliv použité léčby na hodnoty systolického aortálního tlaku (SABP)**

Plná šipka znázorňuje čas podání terlipresinu (skupina TER), resp. placebo (skupina ADR). KPR, kardiopulmonální resuscitace, \* P < 0,05.



**Obr. 27 a 28. Koronární perfuzní tlak (CorPP) a mozkový perfuzní tlak (CPP) v obou skupinách**

Plná šipka znázorňuje čas podání terlipresinu (skupina TER), resp. placebo (skupina ADR). KPR, kardiopulmonální resuscitace,

\*  $P < 0,05$ , †  $P < 0,01$ , P ‡  $< 0,001$ .

**Tab. 14. Vybrané výsledky analýzy arteriálních krevních plynů**

Odběry vzorků byly provedeny před indukcí VF (*baseline*), po 5 minutách neléčené zástavy oběhu a po 10 minutách srdeční masáže bez ventilace, po 15, resp. po 30 minutách rozšířené neodkladné resuscitace. Metoda ANOVA byla použita ke stanovení statistické významnosti rozdílů v rámci skupin. Označení statistické významnosti rozdílů v rámci skupin: \*  $P < 0,05$ , †  $P < 0,01$ , ‡  $p < 0,001$  vůči fázi ukončení srdeční masáže bez dýchání (tj. před aplikací prvního léku) a mezi skupinami: #  $P < 0,05$ . Hodnoty jsou zobrazeny jako průměr  $\pm$  směrodatná odchylka, PaO<sub>2</sub>, parciální tlak kyslíku v arteriální krvi, PaCO<sub>2</sub>, parciální tlak oxidu uhličitého v arteriální krvi, S<sub>a</sub>O<sub>2</sub>, saturace hemoglobinu kyslíkem.

Fáze experimentu	Před indukcí zástavy oběhu	Po 10 min. srdeční masáže bez dýchání	Po 15 min. rozšířené KPR	Po 30 min. rozšířené KPR
pH (U)				
Skupina TER	7,39 $\pm$ 0,04‡	7,18 $\pm$ 0,09	7,30 $\pm$ 0,09†	7,25 $\pm$ 0,10
Skupina ADR	7,34 $\pm$ 0,05‡	7,13 $\pm$ 0,09	7,24 $\pm$ 0,14*	7,25 $\pm$ 0,18†
PaO <sub>2</sub> (mmHg)				
Skupina TER	90 $\pm$ 15	70 $\pm$ 16	341 $\pm$ 59‡#	289 $\pm$ 135‡
Skupina ADR	92 $\pm$ 11	64 $\pm$ 17	238 $\pm$ 129‡#	269 $\pm$ 137‡
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)				
Skupina TER	40 $\pm$ 4†	56 $\pm$ 20	16 $\pm$ 4‡	13 $\pm$ 5‡
Skupina ADR	42 $\pm$ 4†	58 $\pm$ 19	24 $\pm$ 8‡	17 $\pm$ 10‡
SaO <sub>2</sub> (%)				
Skupina TER	97 $\pm$ 1†	78 $\pm$ 18	100 $\pm$ 0,1‡	97 $\pm$ 7†
Skupina ADR	97 $\pm$ 1‡	70 $\pm$ 25	99 $\pm$ 1‡	95 $\pm$ 11‡



## 4.4. Diskuze

### 4.4.1. Účinek terlipresinu během déletrvající KPR

Terlipresin aplikovaný během KPR v našem experimentu společně s první dávkou adrenalinu zvýšil CorPP a CPP v porovnání s léčbou kombinací adrenalinu s placebem. Terlipresin je syntetickým analogem vasopresinu s podobným farmakologickým profilem, ale prodlouženým účinkem.<sup>31,122</sup> Deficit přirozeného hormonu vasopresinu v organismu způsobuje závažnou hypotenzi při některých kritických stavech, např. při septickém šoku nebo u nemocných po kardiochirurgických operacích.<sup>32,122</sup> Vasopresin potencuje účinek adrenergických látek prostřednictvím stimulace V1 receptorů v hladké svalovině cév.<sup>23,24</sup> Kombinace vasopresinu s adrenalinem při srovnání se samotným adrenalinem nevedla k lepším výsledkům KPR v multicentrické studii publikované v roce 2008.<sup>102</sup> Z důvodu absence důkazů o jeho prokazatelném přínosu pro pacienty, ERC na rozdíl od AHA nikdy nepřijala vasopresin jako lepší vasopresor pro léčbu NZO a jeho rutinní používání nedoporučila.<sup>10,72</sup>

Nedávno bylo zjištěno, že chemicky podobný terlipresin není jen prekurzorem, který se v organismu metabolizuje na vysoce účinný lysin-vasopresin a jehož účinek nastupuje později, ale že je velmi rychle působícím vasopresorem sám o sobě.<sup>30,112</sup> Dodnes bylo publikováno pouze několik případů dokumentujících jeho úspěšné použití v léčbě NZO ve specifických situacích, které byly popsány v úvodní části práce.<sup>33-36</sup> Injekce terlipresinu v jedné z kazuistik zajistila vzestup krevního tlaku navzdory těžké acidóze (pH 7,03) a umožnila ROSC po dlouhotrvající KPR refrakterní k léčbě adrenalinem.<sup>33</sup> Kazuistika potvrdila zachování jeho účinnosti navzdory závažné acidóze. Stejnou vlastnost jsme pozorovali v našem experimentu na zvířecím modelu.

Dále bylo při našem experimentu zjištěno, že terlipresin v kombinaci s adrenalinem zabránil rozvoji závažné hypotenze a dokázal udržet vyšší krevní tlak oproti léčbě kombinací adrenalinu s placebem po dobu celé KPR. Použití adrenalinu jako jediného vasopresoru mělo, podle našich předpokladů, velmi nízkou vasokonstriční odezvu, zejména s narůstajícím časem trvání oběhové zástavy.

Vedlejším pozorovaným důsledkem podání terlipresinu v našem experimentu byl trend k lepší oxygenaci pokusných zvířat, což může souviset s lepším prokrvením tkání, a prodloužení doby trvání VF. Prodloužení doby trvání VF je pozitivním účinkem, neboť VF lze dobře léčit pomocí defibrilace. Změna srdečního rytmu v asystolii je považována za prognosticky velmi nepříznivou. Doporučené postupy ERC z roku 2010 vyžadují

pokračování v KPR po dobu trvání defibrilovatelného rytmu<sup>10</sup>. V některých případech jsou nemocní transportováni za kontinuální KPR do nemocnice, např. do katetizační laboratoře. V nemocnici lze poskytnout kauzální léčbu v případech, kdy úvodní pokusy o defibrilaci nejsou účinné. S lepší dostupností mechanických resuscitačních přístrojů ve vybavení ZZS se předpokládá budoucí rozšiřování indikací pro transporty nemocných za kontinuální KPR, zejména k provedení perkutánní koronární intervence u nemocných s refrakterní VF.<sup>126,127</sup>

Udržení dostatečného krevního tlaku po celou dobu KPR během transportu do nemocnice a následných léčebných výkonů je však velmi obtížné.<sup>10</sup> Pro zlepšení perfuze orgánů, které rozhodují o klinickém výsledku, jsou dnes podávány opakované dávky adrenalinu. V případě dlouhotrvající KPR se ale účinnost adrenalinu snižuje pro jeho nízký vasokonstrikční účinek.<sup>10,87,128</sup> Příčinou je desenzibilizace adrenergických receptorů v důsledku acidózy a globální hypoxie organismu.<sup>23,25</sup> Výsledky naší studie tento předpoklad podporují. Průměrná hodnota pH byla po 15 minutách trvání VF pouze  $7,15 \pm 0,09$ . V době neléčené VF a v období resuscitace bez umělé plicní ventilace bylo pH nižší než 7,2, což je udávaná hranice pro účinnost katecholaminů.<sup>23</sup> Tato skutečnost může vysvětlit omezený účinek adrenalinu v námi provedeném pokusu a nedostatečný účinek v klinických studiích.

Zjištěný příznivý účinek terlipresinu může být potenciálně využit v klinických situacích, které vyžadují provádění KPR po delší dobu. Podobný typ léčby je v praxi požadován k překlenutí doby srdeční zástavy, dokud není vyřešena její vyvolávající příčina na specializovaném pracovišti.

#### **4.4.2. Experimentální model a jeho specifika**

Přítomnost defibrilovatelného rytmu při příjezdu ZZS patří k prognosticky nejpříznivějším faktorům mimonemocniční NZO. Moderní koncepty péče o pacienty s NZO se zaměřují zejména na přežití nemocných s VF („*No one in VF should die*“, <http://www.resuscitationacademy.eu>), neboť prognóza nemocných s asystolickou NZO je velmi nepříznivá.<sup>7</sup> V některých systémech je přítomnost asystolie u nespátné NZO důvodem k ne zahájení rozšířené resuscitace navzdory absenci jistých známek smrti.

Přestože někteří autoři používají při pokusech na velkých zvířatech asystolickou nebo asfyktickou zástavu oběhu,<sup>37</sup> naším požadavkem bylo připravit věrohodný experimentální model NZO, který by se co nejvíce přibližoval realitě. Při znalosti nejčastější příčiny NZO u dospělých, kterou je VF,<sup>48,49</sup> byl připraven model NZO

na základě indukované VF. Navzdory skutečnosti, že se VF často před příjezdem ZZS změni v nedefibrilovatelný rytmus,<sup>5,8,43</sup> tento model nejlépe odpovídá běžné populaci nemocných s mimonemocniční NZO.

Obecným problémem výzkumu KPR je nemožnost úplného přenosu laboratorních výsledků KPR do reálných podmínek, neboť se pracuje s odlišnými živočišnými druhy, srovnávají se zpravidla zdravá zvířata s nemocnými lidmi a podmínky experimentu, včetně načasování jednotlivých intervencí, se liší od skutečných KPR mimo nemocnici. Řada výzkumných týmů byla kritizována, že metodiku experimentálních studií nepřizpůsobila podmínkám mimonemocniční NZO.<sup>100,129</sup> Rozpor mezi výsledky experimentů a klinických studií je přisuzován zejména nerespektování reálných časových intervalů po vzniku NZO, které zahrnují prodlevy do přivolání pomoci, neochotu laiků zahájit okamžitě srdeční masáž, dojezdový čas ZZS, dobu do zajištění i. v. vstupu pro aplikaci léků, jejich přípravu apod.<sup>43,100</sup>

Experimentální modely, které neodpovídají skutečnosti, mohou být příčinou selhání mnoha studií a omezené využitelnosti jejich závěrů v praxi. Obvyklá doba do prvního podání léku byla v některých předchozích experimentech na zvířatech pouhé 9,5 minuty, zatímco v reálných situacích je první lék podáván v čase 19,4 minuty od vzniku NZO.<sup>100</sup>

Protokol našeho experimentu jsme co nejvíce přizpůsobili reálným časovým intervalům.<sup>100</sup> Po prvních 5 minutách neléčené VF následovala fáze resuscitace bez umělého dýchání, která simulovala fázi laické první pomoci.<sup>6</sup> První lék byl podán až v 19. minutě od indukce VF, v průběhu tzv. metabolické fáze srdeční zástavy, kdy je účinek adrenalinu již značně omezený. Za těchto podmínek adrenalin nedokázal zvýšit krevní tlak navzdory prováděným přístrojovým kompresím hrudníku. Terlipresin na druhou stranu udržel CorPP významně delší dobu nad 10 mmHg, což je u prasečího modelu považováno za optimální hodnotu k dosažení ROSC.<sup>71</sup> Práce rovněž potvrdila dříve publikovaná zjištění, že se hodnota CorPP během KPR dramaticky snižuje z důvodu poklesu arteriálního tonu a vzestupu tlaku v pravé srdeční síni.<sup>130</sup> Negativní hodnoty CorPP, částečně dané způsobem jeho výpočtu a mechanikou přístrojových kompresí hrudníku, lze hodnotit jako úplnou absenci průtoku.

Dalším přínosem naší práce, který je nutné zdůraznit, bylo ověřování farmakologického účinku léků během KPR trvajících celých 60 minut. Dosud známé informace o možných změnách v nových doporučeních pro KPR 2015 naznačují, že může dojít k rozšíření indikací pro převozy nemocných za kontinuální KPR do nemocnice.<sup>126,127</sup> Dostupnost účinného vasopresoru s prodlouženým trváním účinku bude do budoucna

nezbytná, aby bylo možné zajistit perfuzi vitálně důležitých orgánů po delší dobu trvání KPR, např. během transportu nebo srdeční katetrizace.

#### **4.4.3. Makrohemodynamické vs. mikrohemodynamické parametry**

Hodnocení mikrocirkulace při KPR patří k dalším oblastem resuscitační medicíny, které dosud nebyly dostatečně prozkoumány. Během KPR jsou rutinně používány vasopresory, jejichž účinek je obvykle hodnocen pomocí monitorovaných makrohemodynamických parametrů (krevní tlak, kalkulované perfuzní tlaky, srdeční výdej apod.).

Na základě provedených experimentů na zvířatech byla v literatuře popsána disociace mezi makrohemodynamickými ukazateli a zhoršením mikrocirkulace v průběhu KPR.<sup>20,131</sup> Tento efekt je nejvíce patrný po podání adrenalinu. Hlavní indikace pro jeho používání během KPR, tzn. snaha o zlepšení dodávky kyslíku do mozkové tkáně, tak může být z hlediska mikrocirkulační úrovně sporná. Studie mikrocirkulace na prasatech prokázala horší prokrvení kortikálních oblastí mozku po podání adrenalinu ve srovnání s vasopresinem, ale pouze po krátkodobé VF (7 minut).<sup>131</sup>

V experimentální studii TERCA jsme primárně hodnotili účinky léčby kombinací terlipresinu s adrenalinem na makrohemodynamické úrovni. Terlipresin jako syntetický analog vasopresinu zvyšuje krevní tlak, ale jeho účinky na úrovni mikrocirkulace během KPR nebyly dosud popsány. Dostupnost vybavení pro vizualizaci mikrocirkulace pomocí metody SDF (*sidestream dark-field imaging*) na výzkumném pracovišti umožnila během experimentu TERCA zhodnotit sublinguální mikrocirkulaci.

Podle předběžných závěrů analýzy mikrocirkulace nebyl zjištěn žádný rozdíl ve sledovaných parametrech mezi pokusnými skupinami. Přestože se nelze vyjádřit k ovlivnění průtoku krve samotným mozkem nebo myokardem, výsledky našeho experimentu neprokázaly omezení průtoku krve sublinguální sliznicí při použití odlišných způsobů léčby.<sup>132</sup> Vzhledem k omezenému rozsahu této disertační práce není její součástí popis metodiky měření mikrocirkulace, ani analýza provedených měření.

#### **4.4.4. Limitace výsledků experimentu TERCA**

Pro správnou interpretaci výsledků našeho pokusu je nutné uvést několik omezení, která jsou dána experimentální povahou studie, laboratorními podmínkami a zvolenou metodikou:

1. Ve studii TERCA nebyla hodnocena úspěšnost defibrilace ani sledováno dlouhodobé přežití pokusných zvířat, což bude nezbytné při opakování studie s podobným designem. Naší snahou bylo sledování účinku dvou způsobů farmakologické léčby po celou dobu trvání experimentu (tj. 60 minut), zejména pak v jeho pozdní fázi, kdy je ovlivnění krevního tlaku velmi obtížné. Navzdory indukované VF proto nebyla prováděna defibrilace ani podávána antiarytmika, aby nedošlo k předčasnému obnovení spontánního oběhu.
2. Odlišnost vasopresinových receptorů u prasat (lysin-vasopresin) a u člověka (arginin-vasopresin) mohou vést k odlišným závěrům studie prováděné podle stejné metodiky u lidí. Nedostatek informací o účincích terlipresinu během KPR u člověka však neumožňuje predikovat jakým způsobem by se změnil účinek na krevní tlak a perfuzi orgánů.
3. Ve studii byly vzhledem k omezenému přístrojovému vybavení hodnoceny pouze tlakové veličiny, nikoliv průtok jednotlivými orgány. Experimenty však ukazují, že průtok krve myokardem na úrovni mikrocirkulace, která je zodpovědná za dodávku kyslíku do tkání, úzce koreluje s hodnotou CorPP.<sup>19</sup>
4. Nebyla sledována závislost dávka – účinek, protože pro terlipresin v této indikaci neexistuje žádné doporučené dávkování. Výrobce nestanovuje doporučenou dávku terlipresinu pro použití během KPR. Při přípravě experimentu TERCA byla dávka stanovena na základě dosud publikovaných experimentálních studií a kazusitik. Při studiích u dětí bylo používáno dávkování v rozmezí 10–20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ .<sup>36</sup>
5. Přístrojová srdeční masáž nahradila manuální srdeční masáž, aby bylo dosaženo konstantní hloubky kompresí u všech zkoumaných zvířat. Mechanický resuscitační přístroj AutoPulse (ZOLL Medical Corp., Chelmsford, USA) nebyl svými rozměry přizpůsoben pokusným zvířatům. Kompresie hrudníku způsobovaly vysoké vzestupy nitrohrudního tlaku vzhledem k nepoměru mezi velikostí přístroje a tělem experimentálních zvířat, takže mohlo dojít k ovlivnění sledovaných veličin. Ačkoliv mohl způsob provádění kompresí snížit absolutní hodnoty perfuzních tlaků, pro srovnání obou způsobů léčby pravděpodobně neměl žádný vliv.
6. Pro výpočet CPP bylo nutné použít modifikovaný vzorec, protože hodnota ICP byla u některých zvířat během prováděných kompresí hrudníku vyšší než hodnota CVP a naopak.<sup>123</sup> Z metodologických důvodů proto nebylo možné pro kalkulaci CPP použít obvyklejší vzorce  $MAP - RAP$  nebo  $MAP - ICP$  v závislosti na vyšší hodnotě, protože hodnoty zjištěné u jednotlivých zvířat by nebyly vzájemně

srovnatelné.<sup>124</sup> Pro porovnání obou skupin tento fakt neměl vliv, ale reálné hodnoty CPP by byly u člověka pravděpodobně vyšší.

7. Vzhledem k neprovádění defibrilace nebylo dosaženo ROSC u žádného ze zkoumaných zvířat. Nebylo proto možné posoudit případné nežádoucí účinky déletrvajícího vasokonstrikčního účinku terlipresinu v poresuscitačním období.

#### **4.4.5. Kritické zhodnocení klinických studií s adrenalinem**

Recentní větší klinické studie, jejichž výsledky jsou používány jako důkaz absence důkazů o prospěšnosti adrenalinu v terapii NZO, byly představeny v úvodní teoretické části práce. Většina uvedených studií však má celou řadu omezení. Zásadní nedostatky těchto prací je nutné zmínit za účelem objektivního posouzení skutečného vlivu adrenalinu na výsledky přežití KPR v klinické praxi.

V norské studii autorky Olasveengen, která porovnávala výsledky léčby NZO po randomizaci nemocných k zajištění nebo nezajištění i. v. vstupu, nebylo možné odlišné intervence zaslepit.<sup>87</sup> Studie rovněž nebyla navržena s cílem porovnat výsledky KPR při podání nebo nepodání adrenalinu, ale primární výzkumnou otázkou bylo, zda existuje nějaký vztah mezi jakoukoliv i. v. medikací a přežitím, a zda je nezbytné zajišťovat i. v. vstup během KPR v přednemocniční péči. Správnou interpretaci výsledků dále ztěžuje skutečnost, že adrenalin byl aplikován u 37 ze 433 nemocných (9 %) ve skupině bez i. v. vstupu, neboť v době realizace studie bylo dovoleno jeho intratracheální podání. Naopak, ve skupině s i. v. vstupem nedostalo žádný adrenalin 88 pacientů ze 418 (21 %). V této skupině byly navíc podávány další léky (např. atropin, amiodaron), takže výsledný účinek nelze přisuzovat samotnému adrenalinu, ale lékovým kombinacím.<sup>87</sup> Velmi kritizovaným faktem je skutečnost, že absolutní rozdíl v přežití 2 % mezi oběma skupinami sice nedosáhl statistické významnosti, ale v absolutních číslech znamená pouze v evropských zemích ročně navíc 7000 pacientů, kteří jsou zachráněni díky adrenalinu.<sup>1</sup> Následná subanalýza upravených dat již postrádala všechny atributy prospektivní randomizace.<sup>18</sup>

Australská studie porovnáující adrenalin vs. placebo při KPR posuzovala dvě nesourodé skupiny nemocných.<sup>17</sup> Ve skupině léčené placebem byl větší počet spatřených zástav (52,7 vs. 44,1 %,  $p = 0,05$ ) a větší zastoupení defibrilovatelných rytmů (48,1 vs. 43,8 %,  $p = 0,24$ ). Vzhledem k průměrnému výskytu defibrilovatelných rytmů u mimonemocničních NZO přibližně 20 % (Tab. 1), docházelo pravděpodobně k selekci nemocných. V souborech pacientů s častějším výskytem defibrilovatelných rytmů rozhoduje více o přežití včasné provedení defibrilace než použití jakékoliv farmakoterapie.

Přestože se jednalo o skutečnou prospektivní randomizovanou studii srovnávající adrenalin s placebem, její závěr může být jediný: „Adrenalin zvyšuje počet pacientů s ROSC a počet nemocných přijatých po KPR do nemocnice“. Vzhledem k nedostatečné velikosti souboru nebylo zjištěno statisticky významné zlepšení dlouhodobého přežití, přestože ve skupině s adrenalinem přežil více než dvojnásobný počet pacientů. Největší limitací studie byla malá velikost souboru, přestože se původně počítalo s analýzou více než 5000 nemocných. Při obavách z možných forezních následků za nepodání doporučené léčby, tzn. adrenalinu, čtyři záchranné služby účast ve studii odmítly a na zbývajícím pracovišti byl výběr pacientů prováděn nahodile kvůli dobrovolné účasti zdravotnických záchranářů. Výsledně mohlo být analyzováno méně než 40 % resuscitovaných pacientů. Pro stanovení jednoznačných závěrů z této práce by byl nutný minimální počet pacientů 2213, ve skutečnosti bylo analyzováno pouze 534 nemocných.<sup>17</sup> Dále nebyla sledována kvalita prováděné KPR (hloubka a frekvence kompresí, doba přerušování masáže apod.), což je dnes považováno za běžnou součást resuscitačních studií. Rovněž nebyl sledován přesný čas aplikace adrenalinu, přestože časné a pozdní podání mohou vést k odlišným účinkům.<sup>16,133</sup>

Výsledky japonské observační studie jsou navzdory vysokému počtu pacientů ze všech uvedených prací nejvíce diskutabilní, neboť systém přednemocniční neodkladné péče se významně liší od ostatních zemí světa. Celkové výsledky přežití NZO jsou v Japonsku velmi nízké a většina nemocných je transportována za kontinuální KPR na urgentní příjem nemocnice. Podstatou této observační studie byla skutečnost, že zdravotničtí záchranáři nemohli až do roku 2005 aplikovat adrenalin bez přítomnosti lékaře. Přesto byl adrenalin ve 190 případech podán, což zajistilo existenci dvou následně porovnávaných skupin nemocných.<sup>86</sup> Kritici napadají studii pro nesystematickou metodiku a nehomogenitu porovnávaných skupin pacientů.

Navzdory nárůstu počtu klinických studií s adrenalinem není dosud více jednoznačných odpovědí na otázku, zda adrenalin zlepšuje dlouhodobé přežití nemocných po KPR. Mnoho odborníků se domnívá, že jeho příznivý vliv na krátkodobé přežití musí být rovněž považován za příznivý výsledek, neboť v nemocnici mnohdy existuje možnost léčby vyvolávající příčiny a lze lépe ovlivnit průběhu syndromu po srdeční zástavě (PCAS). Nejednoznačné závěry klinických studií mohou být rovněž ovlivněny skutečností, že je dnes pouze pětina nemocných zastižena po příjezdu ZZS s defibrilovatelných rytmem. Pacienti s VF (typicky spatřené zástavy s laickou KPR a krátkou dobou trvání NZO) mají z hlediska kvalitního přežití nejlepší prognózu.<sup>7</sup> Hlavním způsobem jejich

léčby je však defibrilace, nikoliv farmakoterapie. Podle aktuálních doporučení je podání adrenalinu indikováno až po třetím defibrilačním výboji, což odpovídá přibližně sedmé minutě od zahájení rozšířené neodkladné resuscitace.<sup>10,15</sup> Za tuto dobu se u většiny z těch, kteří přežijí, podaří obnovit krevní oběh prvním nebo druhým defibrilačním výbojem. Jejich přežití proto není závislé na použité farmakoterapii, protože podání léků u nich vůbec není nutné. U pacientů s asystolickou zástavou je naopak prognóza natolik nepříznivá, že klinický výsledek vůbec nezávisí na způsobu léčby ani podané medikaci.<sup>7,43</sup> PEA s četností přibližně 20 % je obvykle způsobena potenciálně reverzibilní příčinou srdeční zástavy (plicní embolie, hypovolémie, tenzní pneumotorax apod.). Přežití nemocných pak závisí na vyřešení primární příčiny NZO. Léčba PEA v některých případech vyžaduje transport za kontinuální KPR do nemocnice<sup>10</sup> a podaný adrenalin podaný prodlužuje časové okno nutné k vyřešení primární příčiny NZO.<sup>134</sup>

Účastníci konsenzuální konference ILCOR 2010 v Dallasu, která ovlivnila znění současných doporučení pro KPR, se shodli, že neexistuje dostatek důkazů pro vyřazení adrenalinu z léčebných postupů. Navzdory existenci několika posledních klinických studií s adrenalinem stále nelze učinit jednoznačné závěry a lze předpokládat, že adrenalin zůstane používán pro léčbu NZO nadále. Pro definitivní posouzení úlohy adrenalinu během KPR budou nezbytné metodicky správně připravené klinické studie s dostatečným počtem pacientů, které budou zaměřeny výhradně na dlouhodobé přežití nemocných. Požadovaná kritéria by měla splnit multicentrická klinická studie PARAMEDIC 2 (*Prehospital Assessment of the Role of Adrenaline: Measuring the Effectiveness of Drug administration In Cardiac arrest*; <http://www2.warwick.ac.uk>), která byla zahájena ve Velké Británii v roce 2014. Celkem 8000 pacientů bude randomizováno k podání adrenalinu nebo placebo během mimonemocniční KPR. Primárním cílem studie bude zjistit rozdíl ve třicetidenním přežití nemocných. Do zveřejnění výsledků bude podporováno používání adrenalinu jako léku první volby.

V našem experimentu došlo po aplikaci první dávky terlipresinu s adrenalinem i placebo s adrenalinem, tzn. v obou skupinách pokusných zvířat, k významnému vzestupu CorPP oproti srdeční masáži prováděné bez farmakoterapie. Samotný adrenalin vykazoval nižší účinnost. Vliv námi používaných léků na přežití pokusných zvířat nemůže být na základě výsledků pokusu posouzen, neboť sledování vlivu používaných léků na ROSC nebo přežití nebylo jeho účelem. Přehled a závěry klinických studií nám však potvrdily správnost použití adrenalinu jako referenčního léku, vůči němuž byla v našem experimentu posuzována alternativní léková kombinace terlipresinu s adrenalinem.



#### 4.4.6. Kritické zhodnocení klinických studií s vasopresinem

Výsledky rakousko-neměcké multicentrické studie srovnávající vasopresin s adrenalinem během KPR pro mimonemocniční NZO nepotvrdily domněnku, že je vasopresin účinnějším vasopresorem první volby při VF nebo PEA.<sup>105</sup> Vzhledem ke srovnatelným výsledkům přežití v obou skupinách pacientů se objevily názory, že zvýšení CorPP a CPP při refrakterní VF nebo PEA nemusí být klíčovým faktorem pro přežití nemocných. Nelze s jistotou potvrdit, zda se neopakuje stejný fenomén jako ve studiích s vysokými dávkami adrenalinu, kdy nebyly výsledky zjištěné v experimentu potvrzeny klinickým výzkumem.<sup>92</sup> Vasopresin překvapivě zvýšil pravděpodobnost přijetí iniciálně asystolických pacientů do nemocnice o více než 40 %. Možným vysvětlením příznivého účinku může být zachování jeho účinku v terénu závažné celotělové ischemie, která je pro pacienty s asystolií typická. Vasopresin si zachovává vasokonstrikční účinky v terénu těžké acidózy, kde běžné katecholaminy svoji účinnost ztrácejí.<sup>23,24,92,111</sup> Vasopresin tak může být lepším řešením pro pacienty s asystolií, kteří mají jinak nejhorší prognózu.<sup>7</sup> Složitější pro interpretaci výsledků této práce je skutečnost, že bylo dosaženo lepšího dlouhodobého přežití v případě léčby adrenalinem po předchozím podání vasopresinu. Pokud nebylo dosaženo ROSC po druhé dávce vasopresinu, následná aplikace adrenalinu významně zvýšila počet přijatých do nemocnice ( $p = 0,002$ ) a počet propuštěných z nemocnice domů ( $p = 0,002$ ).<sup>105</sup> Tento výsledek naznačuje, že interakce mezi různými vasopresory v podmínkách celotělové ischemie mohou být daleko komplexnější než se předpokládalo. Negativním důsledkem studie však bylo zvýšení počtu nemocných s trvalým hypoxickým poškozením mozku. Použitá kombinace obou vasopresorů umožnila mechanismem zvýšení CorPP častější dosažení ROSC, ale pravděpodobně byla zahájena příliš pozdě pro úplné obnovení mozkových funkcí.

V úvodní části disertační práce je v Tab. 8 uveden přehled klinických studií srovnávajících účinky adrenalinu a vasopresinu nebo adrenalinu a vasopresinu v kombinaci s adrenalinem během KPR. Navzdory příznivým výsledkům dvou studií,<sup>106,107</sup> ostatní randomizované klinické studie a metaanalýzy však neprokázaly žádné rozdíly v dosaženém klinickém výsledku (ROSC, propuštění z nemocnice, neurologický výsledek).<sup>16,111</sup> Pouze jediná subanalýza prokázala vyšší počet nemocných propuštěných z nemocnice po podání vasopresinu, ale pouze pokud byla iniciálním rytmem asystolie.<sup>105</sup>

Na základě těchto zjištění lze konstatovat, že většina dosud publikovaných studií se k používání vasopresinu během KPR staví neutrálně a pouze malá část jeho použití

podporuje. Přesto zatím žádný jiný z dosud testovaných vasopresorů během KPR (methoxamine, noradrenalin, dopamin, phenylephrine) nevedl k podobným výsledkům.<sup>81</sup> Kromě vasopresinu proto zatím není známý žádný jiný alternativní lék, který by mohl potenciálně adrenalin nahradit nebo doplnit. Z tohoto důvodu zůstane vasopresin nadále předmětem zájmu ve výzkumu KPR. Zatím však nelze rutinní používání vasopresinu doporučit.

#### 4.4.7. Kritické zhodnocení klinických studií s terlipresinem

Přestože byla většina studií zaměřených na úlohu neadrenergických vasopresorů v léčbě hypotenzních stavů prováděna s vasopresinem, k jeho rozšíření nedošlo pro jeho nedostupnost v injekční aplikační formě ve většině zemí světa.<sup>30</sup> Terlipresin je naopak lékem běžně dostupným. U některých živočišných druhů (např. u prasat) je přirozeně se vyskytující formou vasopresinu. V experimentálním modelu asfyktické srdeční zástavy vedlo podání terlipresinu v dávce 20 µg/kg společně s adrenalinem k častějšímu dosažení ROSC.<sup>37</sup> Je však nutné znovu zdůraznit, že design mnoha experimentálních studií často neodpovídá reálné klinické praxi. Některé z vasopresorů testovaných v experimentech tak mohou vykazovat v humánní medicíně odlišný účinek.<sup>100</sup>

Protišokový efekt terlipresinu byl potvrzen u hemoragického, septického a anafylaktického šoku. Ve současnosti je terlipresin úspěšně využíván jako „rescue“ terapie v terminálním stádiu septického šoku s cílem zajištění odpovídající orgánové perfuze u pacientů, kteří nereagují na standardní léčbu katecholaminy.<sup>32,115</sup> Léčba terlipresinem je vzhledem k prodlouženému účinku oproti katecholaminům hůře říditelná.

Výsledky studií s aplikací terlipresinu u pacientů v pediatrické intenzivní péči ukázaly, že terlipresin může ovlivnit prognózu dětí v septickém šoku.<sup>116</sup> Přestože byl terlipresin u některých pacientů aplikován téměř v terminálním stádiu, 7 ze 16 dětí epizodu septického šoku přežilo, což odpovídá výsledkům dalších prací.<sup>117</sup> Na druhou stranu se někteří z ošetřujících lékařů veřejně vyjádřili, že nestandardní léčba terlipresinem nepříznivě ovlivnila klinický výsledek nejméně u dvou dětí, jejichž léčba musela být ukončena z důvodu progresu multiorgánové dysfunkce. V jednom případě se vyskytly závažné ischemické komplikace s nutností amputace obou rukou a dolních končetin.

Patofyziologický stav organismu během KPR, kdy je krevní tok generován pouze kompresemi hrudníku, je některými autory z patofyziologického hlediska přirovnáván k extrémní formě šokového stavu, který v sobě zahrnuje některé prvky kardiogenního a distribučního šoku.<sup>71</sup>

Účinky terlipresinu během KPR byly dosud kromě několika experimentů zkoumány pouze na případech srdeční zástavy u dětí (Tab. 9). Provádění klinického výzkumu na dětech, zejména v resuscitační medicíně, je zcela raritní situací. Děti byly zvoleny na základě předchozích pozitivních zkušeností některých autorů s aplikací léku u nezvladatelných septických šoků v intenzivní péči. Studie z prostředí pediatrické intenzivní péče zdokumentovala použití terlipresinu u sedmi dětí ve věku do 5 let s celkem osmi epizodami nedefibrilovatelné srdeční zástavy, které nereagovaly na konvenční léčbu. ROSC bylo dosaženo po přidání terlipresinu v šesti případech.<sup>35</sup> Zatím však nejsou k dispozici žádné informace o jeho možném využití při VF, která způsobuje nejvíce případů NZO u dospělých pacientů.<sup>55</sup>

U dospělých pacientů s NZO dosud nebyl terlipresin zkoušen v žádné klinické studii. Ojedinelé kazistiky ukazují na možný přínos terlipresinu při protražované KPR rezistentní k běžné léčbě. Příklad intoxikace amytriptylinem a diclofenakem je důkazem efektivního využití nadrenergního vasopresoru v situaci, kdy léčba vysokými dávkami katecholaminů nebyla účinná.<sup>33</sup> Terlipresin (1 mg i. v.) způsobil periferní vasokonstrikci a vzestup krevního tlaku přímou stimulací vasopresinových receptorů, takže se uplatnil jako „bypass“ adrenergního systému. Vasokonstrikční účinek terlipresinu byl zachován v terénu těžké acidózy, která je typická nejen pro specifický případ intoxikace tricyklickými antidepresivy, ale vyskytuje se zcela běžně při déletrvajícím NZO z jakékoliv jiné příčiny.<sup>25</sup>

#### **4.4.8. Vytvoření standardizovaného experimentálního modelu NZO**

Realizace experimentu TERCA vyžadovala náročnou přípravu a logistické zabezpečení. Zvířecí model srdeční zástavy, který by splňoval požadavky na dosažení primárního cíle této práce, nebyl do doby realizace studie TERCA na žádném z pracovišť v České republice používán. Během přípravy metodiky pokusu bylo čerpáno zejména ze zahraničních literálních zdrojů.<sup>37,98,100,129</sup> V rámci zahraničních kongresů se uskutečnilo několik odborných konzultací s výzkumníky a veterinárními lékaři ze zahraničních pracovišť (Tomáš Drábek, MD, PhD, University of Pittsburgh School of Medicine, Safar Center for Resuscitation Research, Pittsburgh, USA; Maaret Castrén, MD, PhD, FERC, Karolinska University, Stockholm, Švédsko).

Vzhledem k zamýšlenému typu studie bylo nezbytné zajistit v obou skupinách pokusných zvířat konstantní hloubku kompresí hrudníku po celých téměř 60 minut KPR. Požadavkem bylo zajištění konstantní kvality KPR, aby výsledky použité farmakoterapie

nebyly ovlivněny vlastní technikou provádění KPR u jednotlivých zvířat. Jediným možným řešením bylo použití mechanického resuscitačního přístroje.

Mechanické resuscitační přístroje jsou komerčně dostupné již déle než 20 let. Použitý resuscitační systém AutoPulse (Obr. 20) je mikroprocesorem řízený elektromechanický deskový přístroj, do jehož těla je navíjen jednorázový masážní pás (LDB, *load-distributing band*). Po naložení masážního pásu okolo hrudníku je přístroj zkalibrován tak, aby prováděné komprese dosahovaly hloubky 20 % předozadního průměru hrudníku. AutoPulse provádí srdeční masáž frekvencí 80/min a ve fázi pasivní dekomprese (50% cyklu) zcela uvolňuje tlak na hrudník.<sup>125</sup> V roce 2007 existovaly na světě dva přístroje AutoPulse speciálně upravené výrobcem pro použití na experimentálních zvířatech o velikosti odpovídající našemu souboru (tzv. *scaled down device*). Čekací doba a především finanční náročnost jeho zápůjčky by překročila možnosti našeho grantového projektu. Z výše uvedených důvodů bylo nutné zapůjčit přístroj určený pro běžné klinické používání, který je podle doporučení výrobce určen pro osoby s hmotností nad 50 kg. Tělesné proporce našich experimentálních zvířat s průměrnou hmotností 32 kg byly hraniční pro použití komerčního přístroje AutoPulse k srdeční masáži v našem pokusu. Zachování konstantní hloubky kompresí však bylo nezbytné pro objektivní posouzení léčby prováděné v obou skupinách pokusných zvířat.

Druhou alternativou zajištění konstantní hloubky kompresí hrudníku je možnost použití resuscitačního přístroje LUCAS (Jolife AB, Lund, Švédsko), který provádí komprese pomocí pístu pod tlakem 500 kN. Předozadní stlačování probíhá do konstantní hloubky 5 cm frekvencí 100/min. Při návratu pístu do výchozí polohy nastává fáze aktivní dekomprese (50% cyklu), podobně jako při použití kardiopumpy. V době realizace našeho prvního experimentu však nebyl resuscitační přístroj LUCAS k dispozici, navazující pokusy již tento přístroj využívaly. Přístroj LUCAS svými parametry lépe vyhovuje velikosti hrudníku zkoumaných zvířat.

Při přípravě pokusných zvířat, např. zajištění dýchacích cest, zajištění vstupů do cévního řečiště, zavedení invazivního monitorování hemodynamiky a intrakraniálního čidla k monitoraci ICP apod., byly používány techniky známé z prostředí anesteziologie a intenzivní medicíny. Anatomická specifika prasete domácího byla studována v dostupných publikacích, které byly pořízeny z grantového projektu (např. M. Michael Swindle et al. *Swine in the Laboratory: Surgery, Anesthesia, Imaging, and Experimental Techniques*, Second Edition, CRC Press, 2007). Další detaily přípravy a zacházení s laboratorními zvířaty byly konzultovány s personálem Centra pokročilých studií Fakulty

vojenského zdravotnictví v Hradci Králové, Univerzity obrany v Brně pod vedením MVDr. Ladislava Novotného, Ph.D., MRCVS, nebo s MVDr. Martinem Boldižárem z Kliniky chirurgie, ortopedie a rentgenologie Univerzity veterinárního lékařství v Košicích.

Navzdory teoretické přípravě výzkumného týmu se počátek práce s laboratorními zvířaty neobešel bez komplikací. Při zavádění metodiky došlo k neočekávaným úmrtím prvních dvou z celkem 16 objednaných pokusných zvířat (12,5 %), pravděpodobně důsledkem krvácení do měkkých tkání krku a hrudníku. V obou případech předcházely opakované neúspěšné pokusy o kanylace velkých cév po předchozím podání heparinu v dávce 10 000 IU. Použitá dávka heparinu byla převzata ze zahraničních metodik, které popisovaly vysokou srážlivost krve u prasete s rizikem vzniku intrakardiálních trombů při déletrvající zástavě oběhu.<sup>135</sup> Se získáním zkušeností s kanylacemi velkých cév u prasete a po úpravě experimentálního protokolu (redukce dávky heparinu na max. 5000 IU i. v.), nedošlo k žádným dalším komplikacím. Uhynulá zvířata byla z experimentu vyřazena před jejich randomizací.

Žádné předcházející zkušenosti neměl výzkumný tým s indukcí VF u prasete. Podle dostupné literatury lze komorovou arytmii u experimentálních zvířat srovnatelné velikosti vyvolat třemi způsoby:

1. pomocí vysokofrekvenční kardiostimulace (20–50 Hz),
2. elektrickým výbojem o energii přibližně 0,5–1 J do vrcholu vlny T na EKG,
3. střídavým proudem prostřednictvím intrakardiální stimulační elektrody.<sup>135,136</sup>

Za logisticky nejjednodušší metodu bylo zvoleno navození VF střídavým proudem o napětí 5–10 V prostřednictvím intrakardiální bipolární stimulační elektrody zavedené cestou centrálního žilního katétru do hrotu pravé srdeční komory. Metoda spolehlivě indukovala VF u všech pokusných zvířat a byla používána při všech dalších experimentech se zvířecím modelem srdeční zástavy.

Realizace první experimentální studie se zástavou oběhu u prasete domácího vytvořila předpoklady pro udržení kontinuity výzkumných aktivit zaměřených na problematiku KPR. Pro přehled jsou níže uvedeny názvy navazujících experimentů, které byly na zvířecím modelu VF dosud zrealizovány podle metodiky zavedené v rámci studie TERCA:

1. Zhodnocení vlivu umělého dýchání na ICP při základní neodkladné resuscitaci na zvířecím modelu fibrilace komor (2007).<sup>137</sup>

2. Srovnání ochlazovací účinnosti ledového krystaloidního a kolidního roztoku a zvířecím modelu fibrilace komor – studie PRE-COOL 4 (2011).<sup>138</sup>
3. Patofyziologické důsledky volumexpanze během experimentální zástavy oběhu (2013).
4. Testování duální neuroprotektce metodou terapeutické hypotermie a vysoké dávky N-acetylcysteinu během experimentální zástavy oběhu (2014).
5. Sledování metabolismu glukózy a inzulínu během experimentální zástavy oběhu (plánováno na listopad 2015).

#### **4.4.9. Závěry experimentu TERCA**

Z výsledků experimentální studie TERCA provedené na zvířecím modelu zástavy oběhu, který simuloval NZO kardiální etiologie, lze učinit následující závěry:

1. Aplikace terlipresinu společně s první dávkou adrenalinu v průběhu KPR zajistila vyšší hodnoty koronárního a mozkového perfuzního tlaku v porovnání s léčbou kombinací adrenalinu s placebem.
2. Perfuzní tlaky vitálně důležitých orgánů byly vyšší ve skupině pokusných zvířat léčených během KPR dvojkombinací vasopresorů se synergickým mechanismem účinku oproti skupině léčené kombinací adrenalinu s placebem po celou dobu trvání experimentu. Rozdíl v účinku byl zachován až do pozdní metabolické fáze zástavy oběhu při jejím celkovém trvání 60 minut.
3. Léčba déletrvající VF pomocí adrenalinu v monoterapii nebyla účinná pro udržení CorPP nad 10 mmHg, která je u prasete domácího považována za kritickou hodnotu z hlediska předpokládané úspěšnosti defibrilace a možného ROSC.
4. Ve skupině pokusných zvířat s VF, která byla léčená kombinací terlipresinu s adrenalinem, byl zjištěn nesignifikantní trend k prodloužení doby trvání VF oproti léčbě prováděné kombinací adrenalinu s placebem.
5. Zavedení experimentálního modelu zástavy oběhu na podkladě VF u prasete domácího pro výzkum účinku léčebných intervencí během KPR proběhlo úspěšně navzdory počátečním komplikacím v podobě úmrtí dvou pokusných zvířat během instrumentace. Získáním zkušeností a redukcí použité dávky heparinu se dalším komplikacím podařilo zabránit. Proveditelnost navržené a zavedené metodiky byla ověřena v navazujících výzkumných projektech.

## **5. Souhrn výsledků**

Stanovené cíle disertační práce byly splněny s následujícími výsledky:

### **5.1. Shrnutí poznatků o klinickém významu vasopresorů při KPR**

Cílem teoretické části disertační práce bylo shrnout současné poznatky o klinických účincích vasopresorů používaných během KPR, zejména běžně používaného adrenalinu a neadrenergických vasopresorů, tj. vasopresinu a terlipresinu.

Adrenalin je stále vasopresorem volby pro léčbu NZO, ale jeho podání nepatří k léčebným postupům s nejvyšší prioritou. Na základě principů EBM byl dosud prokázán přínos adrenalinu pouze pro krátkodobé přežití nemocných po KPR.

Vasopresin a jeho analogy jsou alternativními léky s odlišným mechanismem účinku. Vasopresin se osvědčil v léčbě septického šoku při selhání odpovědi na léčbu katecholaminy. Souhrnné výsledky několika klinických studií nepodporují rutinní používání vasopresinu během KPR v monoterapii, ani v kombinaci s adrenalinem.

Syntetický analog vasopresinu, terlipresin, byl v experimentálních studiích zkoumán pouze na modelu asfyktické srdeční zástavy. Prodloužený účinek nevyžaduje opakování dávky. Zkušenosti s použitím terlipresinu při KPR v humánní medicíně jsou omezeny na série kazuistik z prostředí pediatrické intenzivní péče a specifické případy déletrvající KPR rezistentní na opakované dávky adrenalinu. Terlipresin dosud není používán v terapii NZO kardiální etiologie.

### **5.2. Experimentální studie TERCA**

#### **5.2.1. Posouzení účinku terlipresinu na perfuzi vitálně důležitých orgánů při KPR**

V experimentální části práce bylo našim cílem posoudit ovlivnění perfuze vitálně důležitých orgánů nitrožilním podáním terlipresinu společně s první dávkou adrenalinu během rozšířené neodkladné resuscitace NZO u prasete domácího. Léčba kombinací dvou vasopresorů s odlišným mechanismem účinku byla porovnána se standardní léčbou zástavy oběhu adrenalinem.

Provedená randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie TERCA prokázala následující zjištění:

1. Ve skupině pokusných zvířat léčených při KPR dvojkombinací vasopresorů se synergickým mechanismem účinku bylo dosaženo signifikantně vyšších perfuzních tlaků vitálně důležitých orgánů oproti skupině léčené kombinací adrenalinu s placebem.
2. Rozdíl v CorPP a CPP mezi oběma skupinami byl zachován po celou dobu trvání experimentu až do pozdní, tzv. metabolické fáze zástavy oběhu.
3. Terlipresin v kombinaci s adrenalinem byl v našem experimentu schopen udržet CorPP nad kritickou hodnotou 10 mmHg o 18 minut déle než kombinace placeba s adrenalinem ( $P = 0,003$ ).
4. Opakované dávky adrenalinu, pokud byl aplikován jako vasopresor v monoterapii, nedokázaly zabránit progresi refrakterní hypotenze.
5. Ve skupině pokusných zvířat s VF léčené kombinací terlipresinu s adrenalinem byl zjištěn nesignifikantní trend k prodloužení doby trvání VF oproti léčbě prováděné kombinací placeba s adrenalinem.

Provedený experiment potvrdil naši hypotézu, že přidání jednorázové dávky terlipresinu ke standardní léčbě zástavy oběhu opakovanými dávkami adrenalinu, zvýší v průběhu déletrvající KPR pro VF svým synergickým účinkem CorPP i CPP.

### **5.2.2. Vytvoření funkčního modelu NZO na velkých pokusných zvířatech**

Sekundárním cílem práce byla příprava metodiky pro zavedení experimentálního modelu VF na velkých pokusných zvířatech, který nebyl používán na žádném z výzkumných pracovišť v České republice. Vytvoření funkčního modelu VF na praseti domácím bylo základním předpokladem pro realizaci experimentu TERCA.

Zavedení experimentálního modelu zástavy oběhu na podkladě VF proběhlo navzdory počátečním komplikacím úspěšně. Realizace experimentu TERCA vytvořila na pracovišti řešitelů předpoklady pro udržení kontinuity výzkumných aktivit zaměřených na problematiku KPR. Proveditelnost navržené metodiky byla opakovaně ověřena v několika následujících výzkumných projektech, při kterých byl využit shodný model VF na praseti domácím.



### 5.3. Možnost aplikace výsledků do klinické praxe

Využitelnost výsledků této práce pro humánní medicínu spočívá v několika oblastech:

1. Shrnutí aktuálních poznatků o klinických účincích vasopresorů při KPR bude použito jako základ kapitoly o farmakoterapii náhlé zástavy oběhu do připravované učebnice „Resuscitace a odborná první pomoc“. Publikace bude obsahovat nové doporučené postupy ERC 2015 a bude určena pro pregraduální a postgraduální přípravu lékařů a zdravotnických záchranářů. Provedené zhodnocení účinků adrenalinu a získaný přehled literatury umožní správně nastavit priority, které budou doporučeny pro běžnou klinickou praxi.
2. Průkaz omezené účinnosti adrenalinu pro dlouhodobé udržení perfuzních tlaků vitálně důležitých orgánů na požadované úrovni, která byla potvrzena v našem experimentu, podpoří hledání jiných způsobů zachování dostatečné orgánové perfuze během déletrvající KPR. Reálná potřeba dlouhodobého provádění KPR vzniká při léčbě reverzibilních příčin srdeční zástavy (hypotermie, intoxikace, plicní embolie apod.) nebo při transportech nemocných s mimonemocniční NZO ke kauzální léčbě do nemocnice, např. do katetrizační laboratoře. Vzhledem k limitům opakovaných dávek adrenalinu mohou být do budoucna alternativou nové kombinace farmak, farmaka s dlouhodobým účinkem nebo používání nových typů resuscitačních přístrojů, které zlepšují orgánovou perfuzi mechanicky.
3. Potvrzení hypotézy, že dvojkombinací vasopresorů se synergickým mechanismem účinku lze při léčbě déletrvající VF dosáhnout signifikantně vyšších perfuzních tlaků vitálně důležitých orgánů oproti léčbě adrenalinem s placebem, poskytuje podklady pro přípravu klinické fáze studie. Ověření účinnosti terlipresinu v léčbě NZO kardiální etiologie dosud nebylo provedeno a na experimentálním modelu nelze spolehlivě ověřit vliv této léčby na klinický výsledek, ani posoudit výskyt a závažnost nežádoucích účinků.
4. Využití terlipresinu s adrenalinem bude možné zvážit v klinických situacích, které splňují indikaci pro použití obou léků současně, např. při NZO na podkladě akutního krvácení do trávicího traktu. Znalost synergického účinku obou vasopresorů a specifického účinku terlipresinu na perfuzi splachnické oblasti lze využít k odůvodnění *off label* indikace jejich současného podání, kdy předpoklad potenciálního přínosu takové léčby převažuje nad možnými riziky.

## 6. Závěr

Výsledky léčby nemocných s mimonemocniční NZO jsou považovány za klíčový ukazatel kvality přednemocniční neodkladné péče a následné komplexní resuscitační péče v nemocnici. Hledání nových a účinnějších způsobů léčby se zaměřuje převážně na oblast rozšířené neodkladné resuscitace a poresuscitační péči, neboť v ostatních člancích řetězce přežití jsou možnosti zlepšení postupů omezené.

Teoretická část práce přinesla přehled aktuálních poznatků o účincích vasopresorů a jejich praktickém využití během KPR. Historicky nejpoužívanější lék KPR, adrenalin, ztratil svoji prioritu v léčebném algoritmu rozšířené neodkladné resuscitace, ačkoliv za něj neexistuje odpovídající náhrada. Vzhledem k chybění důkazů o prospěšnosti adrenalinu pro dlouhodobé kvalitní přežití NZO je pozornost věnována alternativním farmakům, zejména lékům ze skupiny neadrenergických vasopresorů.

Vasopresin a jeho analogy patří k nejsilnějším vasopresorům vůbec, ačkoliv není jejich používání v humánní medicíně zcela běžné. Několik klinických studií ani jejich metaanalýza neprokázaly jednoznačný prospěch ani škodlivost léčby vasopresinem během KPR. Některé výsledky svědčí pro přínos vasopresinu v léčbě asystolie. Syntetickým analogem vasopresinu je terlipresin, jehož možná úloha pro zlepšení perfuze vitálně důležitých orgánů při VF dosud nebyla systematicky zkoumána v žádné studii.

Randomizovaná experimentální studie TERCA, kterou jsme připravili a provedli na prasečím modelu VF, potvrdila testovanou hypotézu, že aplikace jednorázové dávky terlipresinu společně s adrenalinem významně zvyšuje mozkový a koronární perfuzní tlak oproti léčbě samotným adrenalinem. Léčba terlipresinem byla v provedeném experimentu účinná až do pozdní fáze resuscitace. Terlipresin by měl být zařazen na seznam potenciálně účinných vasopresorů, kterým by se měl experimentální a klinický výzkum v budoucnu zabývat.

Při léčbě samotným adrenalinem nebylo možné zabránit rozvoji těžké refrakterní hypotenze navzdory kvalitně prováděné srdeční masáži. Výsledky experimentu podporují hypotézu o nedostatečné vasopresorické aktivitě adrenalinu, zejména v pozdní fázi KPR, kdy jsou účinky katecholaminů velmi omezené.

Neméně důležitým přínosem této práce bylo vytvoření funkčního modelu experimentální zástavy oběhu na velkých pokusných zvířatech, který zajistil kontinuitu výzkumných aktivit zaměřených na problematiku KPR. Na základě získaných zkušeností

se zavedením nové metodiky byl stejný model VF již opakovaně použit během navazujících výzkumných projektů.

Podle dostupných informací byla studie TERCA první experimentální studií ověřující účinky terlipresinu při léčbě zástavy krevního oběhu na podkladě VF. Lepší pochopení farmakoterapie NZO, především vasopresorů se zachovalým farmakologickým účinkem ve specifických metabolických podmínkách, může v budoucnu přispět k záchraně většího počtu pacientů se zástavou oběhu.

## 7. Použitá literatura

1. Hinkelbein J, Bottiger BW. The message is clear to save an additional 100,000 lives per year in Europe: 'harder and faster for cardiopulmonary resuscitation!' *Eur J Anaesthesiol* 2011;28:817-8.
2. Nolan J, Soar J, Eikeland H. The chain of survival. *Resuscitation* 2006;71:270-1.
3. Truhlář A, Mathauser R, Benetka L. Kardiopulmonální resuscitace a automatizovaná externí defibrilace: manuál kurzu KPR/AED. Edegem: ERC ve spolupráci s Českou resuscitační radou; 2012.
4. Grasner JT, Masterson S. EuReCa and international resuscitation registries. *Curr Opin Crit Care* 2015;21:215-9.
5. Grasner JT, Herlitz J, Koster RW, Rosell-Ortiz F, Stamatakis L, Bossaert L. Quality management in resuscitation--towards a European cardiac arrest registry (EuReCa). *Resuscitation* 2011;82:989-94.
6. Nolan JP, Soar J, Zideman DA, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2010;81:1219-76.
7. Sasson C, Rogers MA, Dahl J, Kellermann AL. Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:63-81.
8. Nichol G, Thomas E, Callaway CW, et al. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA* 2008;300:1423-31.
9. Safar P. Community-Wide Cardiopulmonary Resuscitation. *J Iowa Med Soc* 1964;54:629-35.
10. Deakin CD, Nolan JP, Soar J, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2010;81:1305-52.
11. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation*

2008;79:350-79.

12. Paradis NA, Martin GB, Rivers EP, et al. Coronary perfusion pressure and the return of spontaneous circulation in human cardiopulmonary resuscitation. *JAMA* 1990;263:1106-13.
13. Gisvold SE, Sterz F, Abramson NS, et al. Cerebral resuscitation from cardiac arrest: treatment potentials. *Crit Care Med* 1996;24:S69-80.
14. Ebmeyer U, Katz LM. Brain energetics of cardiopulmonary cerebral resuscitation. *Curr Opin Crit Care* 2001;7:189-94.
15. Truhlář A, Kasal E, Černý V. Přehled nejvýznamnějších změn v Doporučených postupech pro neodklanou resuscitaci. *Anest Intenziv Med* 2011;22:115-23.
16. Lin S, Callaway CW, Shah PS, et al. Adrenaline for out-of-hospital cardiac arrest resuscitation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Resuscitation* 2014;85:732-40.
17. Jacobs IG, Finn JC, Jelinek GA, Oxer HF, Thompson PL. Effect of adrenaline on survival in out-of-hospital cardiac arrest: A randomised double-blind placebo-controlled trial. *Resuscitation* 2011;82:1138-43.
18. Olasveengen TM, Wik L, Sunde K, Steen PA. Outcome when adrenaline (epinephrine) was actually given vs. not given - post hoc analysis of a randomized clinical trial. *Resuscitation* 2012;83:327-32.
19. Fries M, Tang W, Chang YT, Wang J, Castillo C, Weil MH. Microvascular blood flow during cardiopulmonary resuscitation is predictive of outcome. *Resuscitation* 2006;71:248-53.
20. Ristagno G, Tang W, Huang L, et al. Epinephrine reduces cerebral perfusion during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 2009;37:1408-15.
21. Tang W, Weil MH, Sun S, Gazmuri RJ, Bisera J. Progressive myocardial dysfunction after cardiac resuscitation. *Crit Care Med* 1993;21:1046-50.
22. Angelos MG, Butke RL, Panchal AR, et al. Cardiovascular response to epinephrine varies with increasing duration of cardiac arrest. *Resuscitation* 2008;77:101-10.
23. Meybohm P, Cavus E, Dorges V, et al. Revised resuscitation guidelines: adrenaline versus adrenaline/vasopressin in a pig model of cardiopulmonary resuscitation--a randomised, controlled trial. *Resuscitation* 2007;75:380-8.
24. Delmas A, Leone M, Rousseau S, Albanese J, Martin C. Clinical review: Vasopressin and terlipressin in septic shock patients. *Crit Care* 2005;9:212-22.
25. Weisfeldt ML, Becker LB. Resuscitation after cardiac arrest: a 3-phase time-

- sensitive model. *JAMA* 2002;288:3035-8.
26. Kern KB, Halperin HR, Field J. New guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care: changes in the management of cardiac arrest. *JAMA* 2001;285:1267-9.
  27. Aung K, Htay T. Vasopressin for cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005;165:17-24.
  28. Callaway CW, Hostler D, Doshi AA, et al. Usefulness of vasopressin administered with epinephrine during out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol* 2006;98:1316-21.
  29. Stiell IG, Hebert PC, Wells GA, et al. Vasopressin versus epinephrine for in-hospital cardiac arrest: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;358:105-9.
  30. Leone M. Terlipressin or europressin? *Crit Care* 2009;13:192.
  31. Leone M, Albanese J, Delmas A, Chaabane W, Garnier F, Martin C. Terlipressin in catecholamine-resistant septic shock patients. *Shock* 2004;22:314-9.
  32. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, et al. Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): a randomized, controlled pilot study. *Crit Care* 2009;13:R130.
  33. Zuidema X, Dunser MW, Wenzel V, Rozendaal FW, de Jager CP. Terlipressin as an adjunct vasopressor in refractory hypotension after tricyclic antidepressant intoxication. *Resuscitation* 2007;72:319-23.
  34. Rocq N, Favier JC, Placade D, Steiner T, Mertes PM. Successful use of terlipressin in post-cardiac arrest resuscitation after an epinephrine-resistant anaphylactic shock to suxamethonium. *Anesthesiology* 2007;107:166-7.
  35. Matok I, Vardi A, Augarten A, et al. Beneficial effects of terlipressin in prolonged pediatric cardiopulmonary resuscitation: a case series. *Crit Care Med* 2007;35:1161-4.
  36. Gil-Anton J, Lopez-Herce J, Morteruel E, Carrillo A, Rodriguez-Nunez A. Pediatric cardiac arrest refractory to advanced life support: is there a role for terlipressin? *Pediatr Crit Care Med* 2010;11:139-41.
  37. Lopez-Herce J, Fernandez B, Urbano J, et al. Terlipressin versus adrenaline in an infant animal model of asphyxial cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2010;36:1248-55.
  38. Truhlář A, Černý V, Turek Z, Kodejšková D, Suchánková J. Adjunct terlipressin effect on vital organ perfusion during advanced life support in a porcine model of

- ventricular fibrillation. *Critical Care* 2009;13:S74.
39. Truhlář A, Turek Z, Škulec R, Černý V. Vliv terlipresinu na perfuzi vitálně důležitých orgánů při kardiopulmonální resuscitaci - experimentální studie TERCA (Terlipressin in Cardiac Arrest). *Anest Intenziv Med* 2011;22:328-36.
  40. Truhlář A, Turek Z, Škulec R, Lehmann C, Pavlovic D, Černý V. Terlipressin/adrenaline is better than adrenaline alone in a porcine model of prolonged ventricular fibrillation. A randomized controlled study. *Signa Vitae* 2012;7:10-6.
  41. Lombardi G, Gallagher J, Gennis P. Outcome of out-of-hospital cardiac arrest in New York City. The Pre-Hospital Arrest Survival Evaluation (PHASE) Study. *JAMA* 1994;271:678-83.
  42. Wnent J, Masterson S, Grasner JT, et al. EuReCa ONE - 27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: a prospective observational analysis over one month in 27 resuscitation registries in Europe - the EuReCa ONE study protocol. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2015;23:7.
  43. Kreutziger J, Wenzel V. Overcoming frustration about neutral clinical studies in cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2009;80:723-5.
  44. Gwinnutt CL, Columb M, Harris R. Outcome after cardiac arrest in adults in UK hospitals: effect of the 1997 guidelines. *Resuscitation* 2000;47:125-35.
  45. Cooper S, Janghorbani M, Cooper G. A decade of in-hospital resuscitation: outcomes and prediction of survival? *Resuscitation* 2006;68:231-7.
  46. Spearpoint S. Resuscitating patients who have a cardiac arrest in hospital. *Nurs Stand* 2008;23:48-57; quiz 8.
  47. Truhlar A. [ILCOR recommendation on signage of automated external defibrillators (AEDs)]. *Vnitr Lek* 2010;56:434-8.
  48. Page RL, Joglar JA, Kowal RC, et al. Use of automated external defibrillators by a U.S. airline. *N Engl J Med* 2000;343:1210-6.
  49. Valenzuela TD, Roe DJ, Nichol G, Clark LL, Spaite DW, Hardman RG. Outcomes of rapid defibrillation by security officers after cardiac arrest in casinos. *N Engl J Med* 2000;343:1206-9.
  50. Truhlář A. Kardiopulmonální resuscitace v nemocnici. *Postgraduální medicína* 2012;14:469-79.
  51. Peberdy MA, Kaye W, Ornato JP, et al. Cardiopulmonary resuscitation of adults in the hospital: a report of 14720 cardiac arrests from the National Registry of

- Cardiopulmonary Resuscitation. *Resuscitation* 2003;58:297-308.
52. Meaney PA, Nadkarni VM, Kern KB, Indik JH, Halperin HR, Berg RA. Rhythms and outcomes of adult in-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med* 2010;38:101-8.
  53. Pell JP, Sirel JM, Marsden AK, Ford I, Walker NL, Cobbe SM. Presentation, management, and outcome of out of hospital cardiopulmonary arrest: comparison by underlying aetiology. *Heart* 2003;89:839-42.
  54. Pokorna M, Necas E, Skripsky R, Kratochvil J, Andrlík M, Franek O. How accurately can the aetiology of cardiac arrest be established in an out-of-hospital setting? Analysis by "concordance in diagnosis crosscheck tables". *Resuscitation* 2011;82:391-7.
  55. Koster RW, Baubin MA, Bossaert LL, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 2. Adult basic life support and use of automated external defibrillators. *Resuscitation* 2010;81:1277-92.
  56. Lewis M, Stubbs BA, Eisenberg MS. Dispatcher-assisted cardiopulmonary resuscitation: time to identify cardiac arrest and deliver chest compression instructions. *Circulation* 2013;128:1522-30.
  57. Truhlář A, Černý V. Kontroverzní úloha umělého dýchání při základní neodkladné resuscitaci – nová doporučení 2008. *Interv Akut Kardiol* 2009;8:20-7.
  58. Weston CF, Wilson RJ, Jones SD. Predicting survival from out-of-hospital cardiac arrest: a multivariate analysis. *Resuscitation* 1997;34:27-34.
  59. Kerber RE, Becker LB, Bourland JD, et al. Automatic external defibrillators for public access defibrillation: recommendations for specifying and reporting arrhythmia analysis algorithm performance, incorporating new waveforms, and enhancing safety. A statement for health professionals from the American Heart Association Task Force on Automatic External Defibrillation, Subcommittee on AED Safety and Efficacy. *Circulation* 1997;95:1677-82.
  60. Sladjana A, Gordana P, Ana S. Emergency response time after out-of-hospital cardiac arrest. *Eur J Intern Med* 2011;22:386-93.
  61. Neukamm J, Grasner JT, Schewe JC, et al. The impact of response time reliability on CPR incidence and resuscitation success: a benchmark study from the German Resuscitation Registry. *Crit Care* 2011;15:R282.
  62. Field JM, Hazinski MF, Sayre MR, et al. Part 1: executive summary: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122:S640-56.



63. Soar J, Nolan JP. Airway management in cardiopulmonary resuscitation. *Curr Opin Crit Care* 2013;19:181-7.
64. Safar P. Introduction to respiratory and cardiac resuscitation. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1961;Suppl 9:129-32.
65. Niemann JT, Criley JM, Rosborough JP, Niskanen RA, Alferness C. Predictive indices of successful cardiac resuscitation after prolonged arrest and experimental cardiopulmonary resuscitation. *Ann Emerg Med* 1985;14:521-8.
66. Gazmuri RJ, Berkowitz M, Cajigas H. Myocardial effects of ventricular fibrillation in the isolated rat heart. *Crit Care Med* 1999;27:1542-50.
67. Delguercio LR, Coomaraswamy RP, State D. Cardiac Output and Other Hemodynamic Variables during External Cardiac Massage in Man. *N Engl J Med* 1963;269:1398-404.
68. Weil MH, Bisera J, Trevino RP, Rackow EC. Cardiac output and end-tidal carbon dioxide. *Crit Care Med* 1985;13:907-9.
69. Rubertsson S, Grenvik A, Zemgulis V, Wiklund L. Systemic perfusion pressure and blood flow before and after administration of epinephrine during experimental cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 1995;23:1984-96.
70. Rubertsson S, Lindgren E, Smekal D, et al. Mechanical chest compressions and simultaneous defibrillation vs conventional cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest: the LINC randomized trial. *JAMA* 2014;311:53-61.
71. Gazmuri RJ, Correa BM. Cardiovascular function and vascular tone: Physiology for ECC. In: Field JM, ed. *The textbook of emergency cardiovascular care and CPR*. Philadelphia 2009:395-409.
72. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 6: advanced cardiovascular life support: section 6: pharmacology II: agents to optimize cardiac output and blood pressure. The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 2000;102:I129-35.
73. Sayre MR, O'Connor RE, Atkins DL, et al. Part 2: evidence evaluation and management of potential or perceived conflicts of interest: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122:S657-64.
74. Ahlquist RP. Development of the concept of alpha and beta adrenergic receptors. *Ann N Y Acad Sci* 1967;139:549-52.

75. Tsuru H, Tanimitsu N, Hirai T. Role of perivascular sympathetic nerves and regional differences in the features of sympathetic innervation of the vascular system. *Jpn J Pharmacol* 2002;88:9-13.
76. Clouse AK, Riedel E, Hieble JP, Westfall TD. The effects and selectivity of beta-adrenoceptor agonists in rat myometrium and urinary bladder. *Eur J Pharmacol* 2007;573:184-9.
77. Nagatsu T. Genes for human catecholamine-synthesizing enzymes. *Neurosci Res* 1991;12:315-45.
78. Crile G, David DH. An experimental research into the resuscitation of dogs killed by anesthetics and asphyxia. *J Exp Med* 1906;8:713-25.
79. Herlitz J, Ekstrom L, Wennerblom B, Axelsson A, Bang A, Holmberg S. Adrenaline in out-of-hospital ventricular fibrillation. Does it make any difference? *Resuscitation* 1995;29:195-201.
80. Eftestol T, Wik L, Sunde K, Steen PA. Effects of cardiopulmonary resuscitation on predictors of ventricular fibrillation defibrillation success during out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2004;110:10-5.
81. Larabee TM, Liu KY, Campbell JA, Little CM. Vasopressors in cardiac arrest: a systematic review. *Resuscitation* 2012;83:932-9.
82. Attaran RR, Ewy GA. Epinephrine in resuscitation: curse or cure? *Future Cardiol* 2010;6:473-82.
83. Lindner KH, Ahnefeld FW, Schuermann W, Bowdler IM. Epinephrine and norepinephrine in cardiopulmonary resuscitation. Effects on myocardial oxygen delivery and consumption. *Chest* 1990;97:1458-62.
84. Callahan M, Madsen CD, Barton CW, Saunders CE, Pointer J. A randomized clinical trial of high-dose epinephrine and norepinephrine vs standard-dose epinephrine in prehospital cardiac arrest. *JAMA* 1992;268:2667-72.
85. Woodhouse SP, Cox S, Boyd P, Case C, Weber M. High dose and standard dose adrenaline do not alter survival, compared with placebo, in cardiac arrest. *Resuscitation* 1995;30:243-9.
86. Ong ME, Tan EH, Ng FS, et al. Survival outcomes with the introduction of intravenous epinephrine in the management of out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 2007;50:635-42.
87. Olasveengen TM, Sunde K, Brunborg C, Thowsen J, Steen PA, Wik L. Intravenous drug administration during out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial. *JAMA*

2009;302:2222-9.

88. Lindner KH, Strohmenger HU, Ensinger H, Hetzel WD, Ahnefeld FW, Georgieff M. Stress hormone response during and after cardiopulmonary resuscitation. *Anesthesiology* 1992;77:662-8.
89. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997;95:1122-5.
90. Schmittinger CA, Wenzel V, Herff H, et al. [Drug therapy during CPR]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2003;38:651-72; quiz 73-5.
91. Holmes CL, Patel BM, Russell JA, Walley KR. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 2001;120:989-1002.
92. Raab H, Dunser M, Wenzel V. Nonadrenergic vasopressors in ECC. In: Field J, ed. *The Textbook of Emergency Cardiovascular Care and CPR*. Philadelphia 2009.
93. Leng G, Brown CH, Russell JA. Physiological pathways regulating the activity of magnocellular neurosecretory cells. *Prog Neurobiol* 1999;57:625-55.
94. Kornberger E, Prengel AW, Krismer A, et al. Vasopressin-mediated adrenocorticotropin release increases plasma cortisol concentrations during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 2000;28:3517-21.
95. Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, Raphael JC, Gajdos P, Annane D. Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* 2003;31:1752-8.
96. Russell JA. Bench-to-bedside review: Vasopressin in the management of septic shock. *Crit Care* 2011;15:226.
97. Achleitner U, Wenzel V, Strohmenger HU, et al. The effects of repeated doses of vasopressin or epinephrine on ventricular fibrillation in a porcine model of prolonged cardiopulmonary resuscitation. *Anesth Analg* 2000;90:1067-75.
98. Wenzel V, Lindner KH, Krismer AC, Miller EA, Voelckel WG, Lingnau W. Repeated administration of vasopressin but not epinephrine maintains coronary perfusion pressure after early and late administration during prolonged cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Circulation* 1999;99:1379-84.
99. Lindner KH, Prengel AW, Brinkmann A, Strohmenger HU, Lindner IM, Lurie KG. Vasopressin administration in refractory cardiac arrest. *Ann Intern Med* 1996;124:1061-4.
100. Reynolds JC, Rittenberger JC, Menegazzi JJ. Drug administration in animal studies of cardiac arrest does not reflect human clinical experience. *Resuscitation* 2007;74:13-26.

101. Morris DC, Dereczyk BE, Grzybowski M, et al. Vasopressin can increase coronary perfusion pressure during human cardiopulmonary resuscitation. *Acad Emerg Med* 1997;4:878-83.
102. Gueugniaud PY, David JS, Chanzy E, et al. Vasopressin and epinephrine vs. epinephrine alone in cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 2008;359:21-30.
103. Lindner KH, Dirks B, Strohmenger HU, Prengel AW, Lindner IM, Lurie KG. Randomised comparison of epinephrine and vasopressin in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. *Lancet* 1997;349:535-7.
104. Guyette FX, Guimond GE, Hostler D, Callaway CW. Vasopressin administered with epinephrine is associated with a return of a pulse in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2004;63:277-82.
105. Wenzel V, Krismer AC, Arntz HR, et al. A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 2004;350:105-13.
106. Grmec S, Mally S. Vasopressin improves outcome in out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation of ventricular fibrillation and pulseless ventricular tachycardia: a observational cohort study. *Crit Care* 2006;10:R13.
107. Mentzelopoulos SD, Zakyntinos SG, Tzoufi M, et al. Vasopressin, epinephrine, and corticosteroids for in-hospital cardiac arrest. *Arch Intern Med* 2009;169:15-24.
108. Mukoyama T, Kinoshita K, Nagao K, Tanjoh K. Reduced effectiveness of vasopressin in repeated doses for patients undergoing prolonged cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2009;80:755-61.
109. Cody P, Lauderdale S, Hogan DE, Frantz RR. Comparison of two protocols for pulseless cardiopulmonary arrest: vasopressin combined with epinephrine versus epinephrine alone. *Prehosp Disaster Med* 2010;25:420-3.
110. Ducros L, Vicaut E, Soleil C, et al. Effect of the addition of vasopressin or vasopressin plus nitroglycerin to epinephrine on arterial blood pressure during cardiopulmonary resuscitation in humans. *J Emerg Med* 2011;41:453-9.
111. Mentzelopoulos SD, Zakyntinos SG, Siempos I, Malachias S, Ulmer H, Wenzel V. Vasopressin for cardiac arrest: meta-analysis of randomized controlled trials. *Resuscitation* 2012;83:32-9.
112. Ryckwaert F, Virsolvy A, Fort A, et al. Terlipressin, a provasopressin drug exhibits direct vasoconstrictor properties: consequences on heart perfusion and performance. *Crit Care Med* 2009;37:876-81.

113. Rodriguez-Nunez A, Lopez-Herce J, Gil-Anton J, Hernandez A, Rey C, Care RWGotSSoPI. Rescue treatment with terlipressin in children with refractory septic shock: a clinical study. *Crit Care* 2006;10:R20.
114. Lange M, Morelli A, Ertmer C, et al. Continuous versus bolus infusion of terlipressin in ovine endotoxemia. *Shock* 2007;28:623-9.
115. O'Brien A, Clapp L, Singer M. Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 2002;359:1209-10.
116. Rodriguez-Nunez A, Fernandez-Sanmartin M, Martinon-Torres F, Gonzalez-Alonso N, Martinon-Sanchez JM. Terlipressin for catecholamine-resistant septic shock in children. *Intensive Care Med* 2004;30:477-80.
117. Matok I, Vard A, Efrati O, et al. Terlipressin as rescue therapy for intractable hypotension due to septic shock in children. *Shock* 2005;23:305-10.
118. Martins HS, Koike MK, Velasco IT. Effects of terlipressin and naloxone compared with epinephrine in a rat model of asphyxia-induced cardiac arrest. *Clinics (Sao Paulo)* 2013;68:1146-51.
119. Yilidzdas D, Horoz OO, Erdem S. Beneficial effects of terlipressin in pediatric cardiac arrest. *Pediatr Emerg Care* 2011;27:865-8.
120. Gomez DE, Ripoll GV, Giron S, Alonso DF. Desmopressin and other synthetic vasopressin analogues in cancer treatment. *Bull Cancer* 2006;93:E7-12.
121. Gader AM, da Costa J, Cash JD. A new vasopressin analogue and fibrinolysis. *Lancet* 1973;2:1417-8.
122. Kam PC, Williams S, Yoong FF. Vasopressin and terlipressin: pharmacology and its clinical relevance. *Anaesthesia* 2004;59:993-1001.
123. Kaiser GM, Fruhauf NR. Method of intracranial pressure monitoring and cerebrospinal fluid sampling in swine. *Lab Anim* 2007;41:80-5.
124. Bricker S. (Raised) Intracranial pressure. In: Bricker S, ed. *The Anaesthesia Science Viva Book*. 2nd Edition ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2005:124-8.
125. Krep H, Mamier M, Breil M, Heister U, Fischer M, Hoeft A. Out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation with the AutoPulse system: a prospective observational study with a new load-distributing band chest compression device. *Resuscitation* 2007;73:86-95.
126. Forti A, Zilio G, Zanatta P, et al. Full recovery after prolonged cardiac arrest and resuscitation with mechanical chest compression device during helicopter transportation and percutaneous coronary intervention. *J Emerg Med* 2014;47:632-4.

127. Wagner H, Terkelsen CJ, Friberg H, et al. Cardiac arrest in the catheterisation laboratory: a 5-year experience of using mechanical chest compressions to facilitate PCI during prolonged resuscitation efforts. *Resuscitation* 2010;81:383-7.
128. Spohr F, Wenzel V, Bottiger BW. Thrombolysis and other drugs during cardiopulmonary resuscitation. *Curr Opin Crit Care* 2008;14:292-8.
129. Mader TJ. Prolonged cardiac arrest: a revised model of porcine ventricular fibrillation. *Resuscitation* 2008;76:481-4.
130. Sharff JA, Pantley G, Noel E. Effect of time on regional organ perfusion during two methods of cardiopulmonary resuscitation. *Ann Emerg Med* 1984;13:649-56.
131. Ristagno G, Sun S, Tang W, Castillo C, Weil MH. Effects of epinephrine and vasopressin on cerebral microcirculatory flows during and after cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 2007;35:2145-9.
132. Turek Z, Černý V, Truhlář A, Pařízková R, Dostál P. Microcirculation during cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation – sublingual sidestream dark-field (SDF) imaging. *Journal of Vascular Research* 2008;45:105.
133. Donnino MW, Saliccioli JD, Howell MD, et al. Time to administration of epinephrine and outcome after in-hospital cardiac arrest with non-shockable rhythms: retrospective analysis of large in-hospital data registry. *BMJ* 2014;348:g3028.
134. Nordseth T, Olasveengen TM, Kvaloy JT, Wik L, Steen PA, Skogvoll E. Dynamic effects of adrenaline (epinephrine) in out-of-hospital cardiac arrest with initial pulseless electrical activity (PEA). *Resuscitation* 2012;83:946-52.
135. Lindner KH, Prengel AW, Pfenninger EG, et al. Vasopressin improves vital organ blood flow during closed-chest cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Circulation* 1995;91:215-21.
136. Malkin RA, Johnson EE. The effect of inducing ventricular fibrillation with 50-Hz pacing versus T wave stimulation on the ability to defibrillate. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:1093-7.
137. Truhlář A, Turek Z, Pařízková R, Škulec R, Černý V. Intracranial pressure during compression-only and compression-ventilation CPR in a porcine model of ventricular fibrillation. *Resuscitation* 2010;81:47.
138. Skulec R, Truhlar A, Turek Z, 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.