

INTENZIVNÍ MEDICÍNA

Emergency Preservation and Resuscitation – nová šance pro oběti traumatické srdeční zástavy

Drábek T.

Department of Anesthesiology, Safar Center for Resuscitation Research, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

Souhrn

Úspěšnost resuscitace obětí srdeční zástavy je stále neuspokojivá. Srdeční zástava způsobená traumatem a následným vykrvácením má za použití konvenčních technik resuscitace velmi špatnou prognózu. Většina těchto pacientů umírá přímo na místě, přestože poranění by byla chirurgicky ošetřitelná. Emergency Preservation and Resuscitation (EPR) je nová resuscitační metoda, která využívá masivní infuze ledové tekutiny do tepenného řečiště k navození hypotermie jako hlavního mechanismu snížení metabolických nároků organismu po srdeční zástavě (emergency preservation). Hypotermie během oběhové zástavy umožňuje získat čas pro převoz zraněného do nemocničního zařízení. Po chirurgické kontrole krvácení je odložená resuscitace následně zahájena s využitím mimotělního oběhu (resuscitation). Hloubka hypotermie koreluje s dobou zástavy, po níž je ještě možné docílit příznivý neurologický výsledek. V modelu na psech bylo dosaženo příznivých výsledků i po 120 minutách zástavy při 10 °C. Tato prodleva poskytuje dostatečný prostor pro transport a chirurgické ošetření pacienta i při úrazech v odlehlých lokalitách. Co nejčasnější navození hypotermie po nastalé zástavě je spojeno s příznivějšími výsledky. Úloha léků podaných během prezervace a resuscitace se jeví jako omezená. Krevní komponenty, hemoglobin a energetické substráty mohou působit pozitivně během úvodního chlazení. Lapače kyslíkových radikálů mohou potlačit sekundární postižení během reperfúze. Využití EPR v normovolemické zástavě je předmětem dalších studií. V současné době se EPR po více než dvaceti letech od formulace úvodní myšlenky dostává od experimentálních studií na práh multicentrické klinické studie jako jedna z mála skutečných šancí pro oběti traumatické srdeční zástavy.

Klíčová slova: hypotermie – srdeční zástava – odložená resuscitace – cerebrální ischémie – resuscitace – mimotělní oběh

Abstract

Emergency Preservation and Resuscitation: A new chance for traumatic cardiac arrest victims

The outcomes from resuscitation of cardiac arrest victims remain suboptimal. Conventional resuscitation approach to trauma-related exsanguination cardiac arrest carries especially dismal prognosis. A majority of the patients die at the scene. However, some of the injuries could be surgically repairable. Emergency Preservation and Resuscitation (EPR) is a novel resuscitation method using large-volume ice-cold aortic flush to induce hypothermia, a key mechanism decreasing metabolic demands. This buys time for the transport, damage-control surgery and delayed resuscitation using cardiopulmonary bypass.

The depth of hypothermia correlates well with the duration of the arrest that still allows favourable neurologic outcome. In a large animal model we were able to achieve good outcome after 120 min of total cardiac arrest at 10 °C. This period provides an ample time to transport the victim from even the most remote areas to the operating theatre. Rapid onset and deeper levels of hypothermia are associated with better outcomes. The role of pharmacological adjuncts to hypothermia seems to be limited. Blood components, haemoglobin and energetic substrates may be beneficial during the induction of hypothermia. Oxygen radical scavengers can ameliorate secondary ischaemia-reperfusion injury. The potential role of EPR in normovolaemic cardiac arrest remains to be elucidated. Over the last 20 years since the original concept was formulated, EPR has progressed from experimental studies to a multicentric clinical trial, showing EPR as one of the few promising strategies for traumatic cardiac arrest victims.

Keywords: hypothermia – cardiac arrest – suspended animation – cerebral ischaemia – resuscitation – extracorporeal circulation

Anest. intenziv. Med., 18, 2007, č. 6, s. 351–356.

Ještě na začátku 50. let 20. století neexistovala žádná laická účinná metoda léčby obstrukce dýchacích cest či srdeční zástavy [1]. Až na sklonku 50. let byly postupně popsány jednotlivé kroky A (airway), B (breathing) a C (circulation). Jejich vzájemná provázanost A-B-C se stala základem laické fyziologicky

účinné kardiopulmonálně-cerebrální resuscitace (KPCR), jak byla v počátcích metoda nazývána [2].

Přestože všechny výše uvedené metody jednotlivě i dohromady byly prokázány jako účinné, výsledky resuscitace zahájené zejména mimo nemocnici byly již od počátku nepříliš povzbudivé. Úsilí laiků i pomoc

odborníků je mnohdy zahájena s přílišnou prodlevou [3]. Postupující rozvoj kardiologie soustředil pozornost v následujících dekádách takřka výhradně na kardiální složku resuscitace. Obnovení srdečního rytmu a účinné cirkulace se stalo hlavním kritériem „úspěchu resuscitace“, zatímco mozek jako klíčový a cílový orgán zůstal až donedávna na okraji zájmu organizací zodpovědných za rozvoj nyní již pouze kardiopulmonální resuscitace (KPR).

Výsledky přežití a rehabilitace vyšších nervových funkcí po normovolemické, tj. předpokládaně primárně kardiální zástavě, jsou závislé především na časném zahájení účinné masáže zajišťující alespoň minimální krevní oběh do doby příjezdu kvalifikovaných záchranářů schopných poskytnout rozšířenou resuscitaci. Do popředí se tedy ve výzkumu dostaly:

1. přístroje schopné nastolit koordinovanou srdeční činnost – automatické externí defibrilátory [4],
2. přístroje zefektivňující cirkulaci, od jednoduchých pomůcek typu kardiopumpy (ACD), impedanční chlopně nasazované na tracheální rourku (ITV) [5] či přístrojů zefektivňující externí masáž (LUCAS [6, 7] či Autopulse [8–10]). „Ideální“ resuscitační přístroj na bázi miniaturního mimotělního oběhu dosud nebyl uveden do praxe, přestože již byla publikována jednotlivá izolovaná sdělení o účinnosti těchto experimentálních přístrojů v laboratorním i klinickém prostředí [11, 12].

I přes optimální kombinaci těch nejúčinnějších metod nelze vždy zvrátit postupující ischemii mozku (s tolerancí 5 minut) a srdce (cca 20 minut). Ani v dnešní době, půl století od prvních resuscitačních úspěchů, nelze pokládat výzkum v resuscitační medicíně za uzavřenou kapitolu. Zatímco úspěšnost obnovení spontánní cirkulace se pohybuje v řádu desítek procent, úspěšná resuscitace s dlouhodobým kvalitním přežitím zůstává i nadále pouze v řádu procent. Resuscitace kardiálních i traumatických zástav má přibližně stejnou dlouhodobou úspěšnost [13].

Z nekardiálních zástav mají největší naději na přežití zástavy vyvolané asfyxií nebo úrazem elektrickým proudem [14]. Výsledky resuscitace po oběhové zástavě způsobené traumatem a následným vykrvácením jsou však mimořádně nepříznivé. Na rozdíl od normovolemické primárně kardiální srdeční zástavy je situace při traumatické zástavě komplikovanější tím, že k zajištění účinné cirkulace je nejprve třeba nahradit ztracený objem. Přímá srdeční masáž je v dané situaci hemodynamicky účinnější než nepřímá. I přes provedení urgentní torakotomie a přímé srdeční masáže tito pacienti přežijí jen zřídka [13, 14].

Výrazně nepříznivé výsledky vedly odborné americké organizace (National Association of EMS Physicians a American College of Surgeons Committee on Trauma) k publikaci směrnic, za kterých je možno ukončit resuscitaci pacienta s traumatickou oběhovou zástavou v terénu. Pokud je pacient nalezen v bezdeší, bez tepové aktivity, bez reakce zornic či spontánních pohybů, je doporučeno resuscitaci nezahajovat [15]. V prostředí válečné medicíny jsou resuscitační

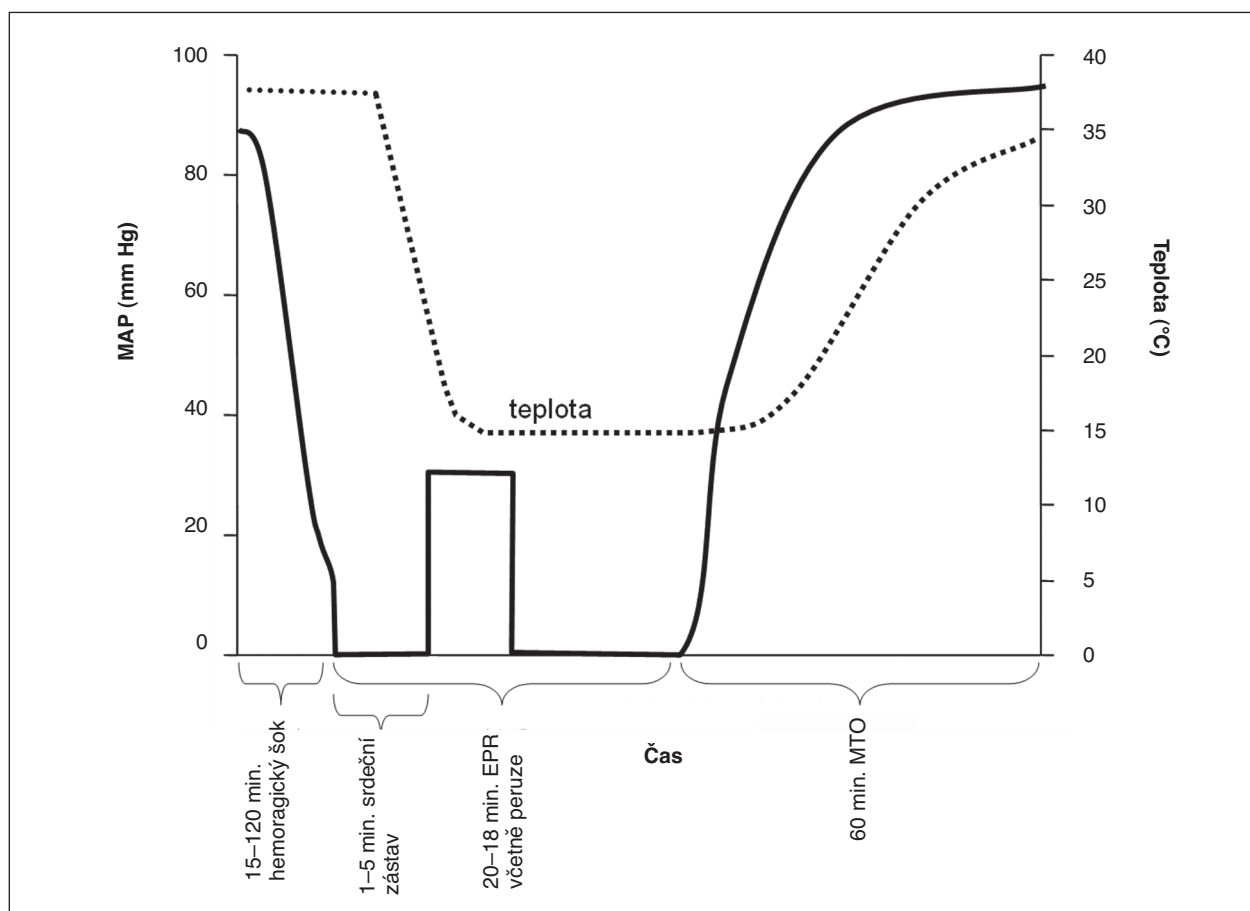
snahy obvykle ukončeny, pokud pacient nemá oběhovou odezvu na podání 1 litru koloidního roztoku [16].

K více než polovině úmrtí dochází přímo v místě události, kde je dostupnost lékařské péče omezená [17]. Mnohá z těchto poranění by však mohla být snadno lékařsky ošetřitelná, pokud by k takové události došlo v místě s vyšším zdravotnickým zabezpečením [18]. Tento poznatek přivedl v 80. letech 20. století dr. Safara a Bellamyho k formulaci nové resuscitační strategie nazvané „Emergency Preservation and Resuscitation“ (EPR), která je zaměřena na záchranu těchto pacientů [19]. Vývoj EPR a její současné místo v medicíně budou předmětem následujícího textu.

Zatímco převážná většina předchozího výzkumného úsilí byla napřena směrem ke zlepšení cirkulace, a tím ke zvýšení dodávky kyslíku do tkání, druhá, neméně důležitá strana rovnice, totiž snížení spotřeby kyslíku a metabolismu vůbec, zůstávala dlouho opomíjena. Zejména u pacientů s traumatickou oběhovou zástavou vyvolanou masivním krvácením byly stávající metodiky bez šance na znovuoobnovení kvalitní cirkulace. Jedinou šancí tak bylo snížit metabolismus na minimum, a získat tak čas pro transport pacienta do zdravotnického zařízení. Po chirurgickém ošetření poranění je odložená resuscitace zahájena s využitím mimotělního oběhu (MTO) [20].

Podstatou metody je iatrogenní navození bezkrevné hypotermie k vytvoření stavu nouzového zachování základních funkcí organismu po vzniku oběhové zástavy (Emergency Preservation). Hypotermie je vyvolána rychlou retrográdní infuzí masivního objemu krystaloidního roztoku do tepenného řečiště. Tato hypotermie poskytuje časově omezenou ochranu organismu pro transport pacienta do nemocničního zařízení, chirurgickou kontrolu krvácení a následnou resuscitaci pacienta s využitím MTO (Resuscitation) (obr. 1). Hluboká hypotermie s oběhovou zástavou je cíleně s úspěchem využívána v kardiochirurgii k vytvoření bezkrevného operačního pole pro korekce vrozených srdečních vad či operací aorty [21]. V této situaci je však hypotermie navozena preventivně, nikoli až po vzniku oběhové zástavy, a je vyvolána rovnoměrným ochlazením pomocí MTO. Naproti tomu hypotermie v rámci EPR je vyvolána po vzniku oběhové zástavy pouze jednosměrnou retrográdní infuzí studeného roztoku, který volně uniká z narušené cirkulace. Jde tedy o metodu v mnohém daleko primitivnější, uzpůsobenou přednemocničním či válečným podmínkám.

Na konci 80. let 20. století byly položeny základní kameny k rozvoji EPR. Tisherman et al. z University of Pittsburgh vyvinuli model na psu. V pilotních studiích použili model hemoragického šoku v trvání 30–60 minut se středním arteriálním tlakem 30–40 mm Hg. Po tomto inzultu dosáhli prezervace organismu postupným ochlazením na MTO naplněným krystaloidním roztokem. Po období oběhové zástavy (60–120 min) byla odložená resuscitace opět zahájena pomocí MTO. Tyto pokusy ozřejmily, že:



Obr. 1. Schematický náčrt protokolu využívaného v laboratorních pokusech s hemoragickým šokem, hypotermickou prezervací a odloženou resuscitací

MAP – střední arteriální tlak, EPR – emergency preservation and resuscitation, MTO – mimotělní oběh.

- a) předcházející hemoragický šok nevylučuje kvalitní přežití po následné resuscitaci s využitím hluboké hypotermie a oběhové zástavy;
- b) lepších výsledků bylo dosaženo při využití nižších teplot během zástavy, tj. ultra-hluboké hypotermie (10 °C) vs hluboké hypotermie (15 °C) [22].

Následné studie měly za cíl ozřejmit možnosti metody v podmínkách resuscitace, a přiblížit se tak co nejvíce klinické situaci. Nejtypičtějším kandidátem pro EPR by byl pacient s traumatickým poraněním a krvácením, které během několika minut vede k srdeční zástavě, přičemž poranění není na místě chirurgicky ošetřitelné. Úvodní hemoragický šok byl tedy doplněn krátkou oběhovou zástavou (2–5 min). Chlazení s využitím MTO bylo nahrazeno jednosměrnou infuzí krystaloidu, který byl drénován z pravé srdeční předsíně centrálním žilním katétre. Po období hypotermické prezervace (až 3 hodiny) byla resuscitace zahájena s využitím MTO a následována intenzivní péčí po dobu 96 hodin.

Technika chlazení prošla postupným vývojem. Zprvu se soudilo, že nejprve je nutné ochladit orgány, které jsou na nedostatek kyslíku nejcitlivější, tedy mozek a srdce. K tomuto účelu byl vyvinut speciální balonkový katétr, který byl cestou *a. femoralis* zaveden až do sestupné aorty nad bránici. Nafouknutí balonku, který

obturoval aortu, izolovalo distální část těla od perfuze, a chladný perfuzát tak tedy směřoval pouze nad balonek do koronárních tepen a karotid. Po úvodním ochlazení mozku a srdce byl katétr stažen zpět do břišní aorty a sekundárně byly perfundovány i orgány břišní dutiny a dolní končetiny. Nicméně značná délka katétru a jeho malý průsvit neumožňovaly dostatečný průtok. Poměrně krátký katétr se silným průsvitem, zavedený pouze do třísla, umožnil stejně rychlé ochlazení díky vyššímu průtoku. Optimální rychlosti chlazení a ohřevu pro EPR se věnoval v několika studiích v modelu na praseti Alam et al. z Harvardovy univerzity. V zásadě platí, že čím rychlejší ochlazení (až 2 °C/min), tím lepší neurologický výsledek [23], zatímco střední rychlost ohřívání (0,5 °C/min) je výhodnější než rychlý ohřev (1 °C/min) [24].

Otázka optimální teploty pro prezervaci dosud nebyla jednoznačně zodpovězena. Studie na psech prováděné v Pittsburghu prokázaly pozitivní korelaci mezi úrovní hypotermie a neurologickým výsledkem (lepší výsledky při nižších teplotách včetně extrémních). Naproti tomu bostonská skupina v modelu na praseti dosáhla lepšího přežití při 60minutové prezervaci při 10 °C ve srovnání s 15 °C či 5 °C [25].

Obě skupiny vedené traumachirurgi postupně stupňovaly náročnost modelu. Do modelu bylo

postupně přidáno trauma (laparotomie, torakotomie) [26], protrahované nekontrolované krvácení (lacerace aorty, protěti sleziny [26]) a septické ložisko (poranění střev [27]). Žádný z těchto doplňujících inzultů ani jejich kombinace zásadním způsobem nesnížil fenomenální úspěšnost EPR v porovnání se standardní resuscitací i s využitím MTO [28].

Výsledky těchto prvních studií prokázaly, že EPR představuje klinicky použitelnou metodu, jejíž výsledky jsou nicméně limitovány rychlostí a úrovní dosažení hypotermie. I při „optimální“ variantě chlazení (jednosměrná infuze, povrchové chlazení ledovou tříští, maximální průtok do vyprázdněného krevního řečiště) je k ochlazení přibližně 25kilogramového psa na 10–15 °C zapotřebí 20 l tekutiny [28]. To představuje výraznou limitaci metody EPR pro použití v přednemocniční péči nebo v bojových podmínkách, kde jsou zdroje omezené.

Ve všech úvodních studiích byl k perfuzi zcela empiricky zvolen fyziologický roztok. Testování alternativních „fyziologičtějších“ roztoků nepřineslo zásadní zlom: při testech na modelu s 30minutovou zástavou při 28 °C [29] nepřinesl 5% či 25% albumin oproti fyziologickému roztoku žádnou změnu, zatímco polynitroxovaný albumin s tempolem vyústil v lepší neurologické a histologické skóre. Roztok podle University of Wisconsin (UW) používaný v transplantologii k uchovávání orgánů během jejich transportu nebyl v modelu EPR přínosnější než fyziologický roztok. Naproti tomu „optimalizované“ roztoky normosol (Ringerův roztok s normalizovaným pH využitý pro perfuzi) a unisol (obsahující látky chránící před reperfuzním poškozením, použitý během resuscitace) vedly k excelentním výsledkům – 6 ze 7 psů dosáhlo úplného neurologického zotavení s minimálním či středním histologickým poškozením po cirkulační zástavě trvající 120 minut při 10 °C [30].

V další fázi pokusů se pozornost obrátila k lékům, které by mohly přinést další benefit nad rámec hypotermie a zlepšit výsledky EPR, popř. umožnily snížit nutné množství perfuzátu za udržení stejné kvalitní prezervace. Jako model byl zvolen rychlý hemoragický šok (5 min) s následnou 2minutovou prodlevou před zahájením objemově limitované perfuze (25 ml/kg) fyziologického roztoku pokojové teploty. Reperfuze byla zahájena po 30 minutách oběhové zástavy při 28 °C. Léky byly podle jejich předpokládaných mechanismů účinku rozčleněny do několika kategorií:

- zpomalení energetického metabolismu
 - adenosin, thiopental, thiopental-fenytoin, bifosfát fruktóza;
- uchování buněčné integrity
 - MK-801, YM872, nimodipin, diltiazem, lidokain, inzulin-glukóza;
- zabránění rozpadu struktury buňky
 - W7;
- regulace syntázy proteinů
 - cycloheximid;
- prevence ischemicko-reperfuzního poškození
 - tempol;

- ochrana mitochondrií
 - cyklosporin A.

Cílem těchto studií byl především screening nejnadějnějších kandidátů z dostupných farmak. Z úvodního počtu 14 léků přidávaných do perfuzátu a během reperfuze nepřinesl ani jeden průlomový efekt [31]. Pouze antioxidant tempol, který je schopen proniknout hematoencefalickou bariérou, byl v některých ohledech přínosnější – lepší výsledné neurologické skóre však nebylo doprovázeno zlepšeným histologickým skóre [32]. Neopomenutelnou stránkou také zůstává fakt, že proces chlazení během prezervace je postupný a metabolismus je přímo úměrný teplotě, přičemž její pokles není lineární. Energetická spotřeba kyslíku v mozku prasete je cca 50% při 28 °C, 19% při 18 °C a 10% při 8 °C [33]. I při optimalizaci chlazení je mozek a celý organismus vystaven nejméně patnáctiminutové energetické deprivaci. V našem pokusu jsme během chlazení podali kyslík a glukózu jako energetické substráty. Po tříhodinové cirkulační zástavě při 8 °C byl neurologický výsledek podstatně lepší než ve skupinách bez kyslíku a glukózy [34]. Ze srovnání výsledků po chlazení krystaloidy oproti recirkulačnímu chlazení silně nařazenou krví vyplývá, že některé komponenty krve mohou být nutné k lepšímu výsledku, a to i když nebyl během chlazení podáván kyslík a vazebná kapacita zbytkového hemoglobinu nebyla využita. To otevírá možnosti pro další pokusy v oblasti umělých krevních náhrad.

V prvotních studiích byla používána velká zvířata, aby se dosáhlo co nejvyšší klinické věrohodnosti modelu. Model na psu však neumožňoval využití molekulárních technik, které by objasnily mechanismy poškození vyvolané oběhovou zástavou a sekundárním kaskádovitým poškozením v rámci reperfuze po dlouhotrvající ischemii. Úspěšný vývoj modelu na potkanovi s využitím miniaturizovaného MTO umožnil studium těchto mechanismů a definování konkrétních struktur a mechanismů, které ovlivňují reverzibilitu poškození organismu a mohou být vhodným terapeutickým cílem pro další zlepšení výsledků EPR metody.

V modelové studii na potkanovi jsme prokázali, že letální hemoragický šok léčený metodou EPR s využitím hluboké hypotermie (15 °C) umožňuje 100% přežití bez neurologického poškození a bez histologického deficitu s celkovou dobou oběhové zástavy 20 minut [35]. Prodloužení doby oběhové zástavy na 60 minut bylo stále spojeno s vynikajícím přežitím, nicméně další prodloužení na 75 minut již vedlo k vysoké mortalitě a neurologickému poškození u přeživších [36]. Zatímco přežití u psů bylo limitováno zejména jejich neurologickým poškozením, mortalita u potkanů je pravděpodobně multifaktoriální. To může být také podmíněno limitovanou intenzivní péčí aplikovanou v tomto modelu. Posunutí doby zahájení prezervace z 1 na 5 minut po začátku oběhové zástavy ve středním pásmu hypotermie (28–30 °C) vedlo k nekroze neuronů v selektivně vulnerabilních zónách. Tento fenomén je doprovázen proliferací a aktivizací mikroglií. Hlubší hypotermie (21 °C) po stejném inzultu

vede k lepšímu přežití a neurologickému výsledku. Z histologického pohledu hlubší hypotermie neovlivnila neuronální nekrózu, ale snížila mobilizaci mikroglií. To naznačuje, že nejenom odúmrtí neuronů, ale též reakce bílé hmoty na inzult se může významně podílet na výsledné kvalitě života.

Paralelně se současnými pokusy v oblasti hemoragického šoku rozvíjí ve Vídni skupina vedená dr. Behringerem techniku EPR na prasečím modelu normovolemické srdeční zástavy. Ukazuje se, že rychlejšího ochlazení mozku lze dosáhnout při vyšším perfuzním tlaku během prezervace. Zatímco průtok je limitován technickým možnostmi, vyššího tlaku je dosaženo kombinací vazopresinu a adrenalinu v perfuzátu [37]. První výsledky naznačují úspěšnost metody oproti konvenční resuscitaci zahájené po 15 minut trvající komorové fibrilaci (VF). Ve skupině léčené EPR (15 min VF + 20 min EPR, celkem 35 min srdeční zástavy) přežilo 5 ze 6 zvířat, zatímco ve skupině léčené klasickou KPR (15 min VF + 20 min KPR) přežilo pouze 1 z 9 zvířat [38]. Budoucnost využití EPR v léčbě normovolemické srdeční zástavy zůstává dosud nezodpovězena, ale tyto prvotní studie jsou příslibem do budoucna.

Po dvaceti letech od formulace původní myšlenky a přes množství pokusů provedených na zvířecích modelech stojí nyní metoda EPR na prahu multicentrické klinické studie jako jedna z mála skutečných nadějí pro pacienty s traumatickou oběhovou zástavou. Budoucnost ukáže, zda pozitivní výsledky dosažené v experimentu obhájí i v klinické praxi.

Literatura

1. **Safar, P.** From control of airway and breathing to cardiopulmonary-cerebral resuscitation. 1958. *Anesthesiology*, 2001, 95, p. 789–791.
2. **Safar, P., Bircher, N. G.** *Cardiopulmonary cerebral resuscitation*. London and Philadelphia : WB Saunders, 1988.
3. **Eisenberg, M. S., Horwood, B. T., Cummins, R. O., Reynolds-Haertle, R., Hearne, T. R.** Cardiac arrest and resuscitation: a tale of 29 cities. *Ann. Emerg. Med.*, 1990, 19, p. 179–186.
4. **Marengo, J. P., Wang, P. J., Link, M. S., Homoud, M. K., Estes, N. A., 3rd.** Improving survival from sudden cardiac arrest: the role of the automated external defibrillator. *JAMA*, 2001, 285, p. 1193–1200.
5. **Frascone, R. J., Bitz, D., Lurie, K.** Combination of active compression and decompression cardiopulmonary resuscitation and the inspiratory impedance threshold device: state of the art. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2004, 10, p. 193–201.
6. **Steen, S., Sjöberg, T., Olsson, P., Young, M.** Treatment of out-of-hospital cardiac arrest with LUCAS, a new device for automatic mechanical compression and active decompression resuscitation. *Resuscitation*, 2005, 67, p. 25–30.
7. **Steen, S., Liao, Q., Pierre, L., Paskevicius, A., Sjöberg, T.** Evaluation of LUCAS, a new device for automatic mechanical compression and active decompression resuscitation. *Resuscitation*, 2002, 55, p. 285–299.
8. **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, p. 86–95.
9. **Casner, M., Andersen, D., Isaacs, S. M.** The impact of a new CPR assist device on rate of return of spontaneous circulation in out-of-hospital cardiac arrest. *Prehosp. Emerg. Care*, 2005, 9, p. 61–67.
10. **Halperin, H. R., Paradis, N., Ornato, J. P., Zviman, M., Lacorte, J., Lardo, A., Kern, K. B.** Cardiopulmonary resuscitation with a novel chest compression device in a porcine model of cardiac arrest: improved hemodynamics and mechanisms. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 44, p. 2214–2220.
11. **Hase, M., Tsuchihashi, K., Fujii, N., Nishizato, K., Kokubu, N., Nara, S., Kurimoto, Y., Hashimoto, A., Uno, K., Miura, T., Ura, N., Asai, Y., Shimamoto, K.** Early defibrillation and circulatory support can provide better long-term outcomes through favorable neurological recovery in patients with out-of-hospital cardiac arrest of cardiac origin. *Circ. J.*, 2005, 69, p. 1302–1307.
12. **Nagao, K., Hayashi, N., Kanmatsuse, K., Arima, K., Ohtsuki, J., Kikushima, K., Watanabe, I.** Cardiopulmonary cerebral resuscitation using emergency cardiopulmonary bypass, coronary reperfusion therapy and mild hypothermia in patients with cardiac arrest outside the hospital. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, 36, p. 776–783.
13. **Lockey, D., Crewdson, K., Davies, G.** Traumatic cardiac arrest: who are the survivors? *Ann. Emerg. Med.*, 2006, 48, p. 240–244.
14. **Willis, C. D., Cameron, P. A., Bernard, S. A., Fitzgerald, M.** Cardiopulmonary resuscitation after traumatic cardiac arrest is not always futile. *Injury*, 2006, 37, p. 448–454.
15. **Hopson, L. R., Hirsh, E., Delgado, J., Domeier, R. M., McSwain, N. E., Jr., Krohmer, J.** Guidelines for withholding or termination of resuscitation in prehospital traumatic cardiopulmonary arrest: a joint position paper from the National Association of EMS Physicians Standards and Clinical Practice Committee and the American College of Surgeons Committee on Trauma. *Prehosp. Emerg. Care*, 2003, 7, p. 141–146.
16. **Holcomb, J. B.** Fluid resuscitation in modern combat casualty care: lessons learned from Somalia. *J. Trauma*, 2003, 54, p. S46–51.
17. **Bellamy, R., Safar, P., Tisherman, S. A., Basford, R., Bruttig, S. P. et al.** Suspended animation for delayed resuscitation. *Crit. Care Med.*, 1996, 24, p. S24–S27.
18. **Shoemaker, W. C., Peitzman, A. B., Bellamy, R., Bellomo, R., Bruttig, S. P. et al.** Resuscitation from severe hemorrhage. *Crit. Care Med.*, 1996, 24, p. S12–S23.
19. **Safar, P., Tisherman, S. A., Behringer, W., Capone, A., Prueckner, S., Radovsky, A., Stezoski, W. S., Woods, R. J.** Suspended animation for delayed resuscitation from prolonged cardiac arrest that is unresuscitable by standard cardiopulmonary-cerebral resuscitation. *Crit. Care Med.*, 2000, 28, p. N214–218.
20. **Safar, P. J., Tisherman, S. A.** Suspended animation for delayed resuscitation. *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, 2002, 15, p. 203–210.
21. **Kirklin, J., Barratt-Boyes, B.** *Hypothermia, circulatory arrest, and cardiopulmonary bypass. Cardiac surgery*. New York : Churchill Livingstone, 1993, p. 61–127.
22. **Tisherman, S. A., Safar, P., Radovsky, A., Peitzman, A., Marrone, G., Kuboyama, K., Weinrauch, V.** Profound hypothermia (less than 10 degrees C) compared with deep hypothermia (15 degrees C) improves neurologic outcome in dogs after two hours' circulatory arrest induced to enable resuscitative surgery. *J. Trauma*, 1991, 31, p. 1051–1061; discussion p. 1061–1062.
23. **Alam, H. B., Chen, Z., Honma, K., Koustova, E., Querol, R. I., Jaskille, A., Inocencio, R., Ariaban, N., Toruno, K., Nadel, A., Rhee, P.** The rate of induction of hypothermic arrest determines the outcome in a Swine model of lethal

- hemorrhage. *J. Trauma*, 2004, 57, p. 961–969.
24. **Alam, H. B., Rhee, P., Honma, K., Chen, H., Ayuste, E. C., Lin, T., Toruno, K., Mehrani, T., Engel, C., Chen, Z.** Does the rate of rewarming from profound hypothermic arrest influence the outcome in a swine model of lethal hemorrhage? *J. Trauma*, 2006, 60, p. 134–146.
 25. **Alam, H. B., Chen, Z., Li, Y., Velmahos, G., DeMoya, M., Keller, C. E., Toruno, K., Mehrani, T., Rhee, P., Spaniolas, K.** Profound hypothermia is superior to ultraprofound hypothermia in improving survival in a swine model of lethal injuries. *Surgery*, 2006, 140, p. 307–314.
 26. **Nozari, A., Safar, P., Wu, X., Stezoski, W. S., Henchir, J., Kochanek, P., Klain, M., Radovsky, A., Tisherman, S. A.** Suspended animation can allow survival without brain damage after traumatic exsanguination cardiac arrest of 60 minutes in dogs. *J. Trauma*, 2004, 57, p. 1266–1275.
 27. **Sailhamer, E. A., Chen, Z., Ahuja, N., Velmahos, G. C., de Moya, M., Rhee, P., Shults, C., Alam, H. B.** Profound hypothermic cardiopulmonary bypass facilitates survival without a high complication rate in a swine model of complex vascular, splenic, and colon injuries. *J. Am. Coll. Surg.*, 2007, 204, p. 642–653.
 28. **Wu, X., Drabek, T., Kochanek, P. M., Henchir, J., Stezoski, S. W., Stezoski, J., Cochran, K., Garman, R., Tisherman, S. A.** Induction of profound hypothermia for emergency preservation and resuscitation allows intact survival after cardiac arrest resulting from prolonged lethal hemorrhage and trauma in dogs. *Circulation*, 2006, 113, p. 1974–1982.
 29. **Behringer, W., Prueckner, S., Kentner, R., Tisherman, S. A., Radovsky, A., Clark, R., Stezoski, S. W., Henchir, J., Klein, E., Safar, P.** Rapid hypothermic aortic flush can achieve survival without brain damage after 30 minutes cardiac arrest in dogs. *Anesthesiology*, 2000, 93, p. 1491–1499.
 30. **Taylor, M. J., Bailes, J. E., Elrifai, A. M., Shih, S. R., Teepale, E., Leavitt, M. L., Baust, J. G., Maroon, J. C.** A new solution for life without blood. Asanguineous low-flow perfusion of a whole-body perfusate during 3 hours of cardiac arrest and profound hypothermia. *Circulation*, 1995, 91, p. 431–444.
 31. **Wu, X., Drabek, T., Kochanek, P. M.** *Suspended animation for delayed resuscitation.* In: Vincent, J. L., ed. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, 2005, p. 298–312.
 32. **Behringer, W., Safar, P., Kentner, R., Wu, X., Kagan, V. E., Radovsky, A., Clark, R. S., Kochanek, P. M., Subramanian, M., Tyurin, V. A., Tyurina, Y. Y., Tisherman, S. A.** Antioxidant Tempol enhances hypothermic cerebral preservation during prolonged cardiac arrest in dogs. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2002, 22, p. 105–117.
 33. **Ehrlich, M. P., McCullough, J. N., Zhang, N., Weisz, D. J., Juvonen, T., Bodian, C. A., Griepp, R. B.** Effect of hypothermia on cerebral blood flow and metabolism in the pig. *Ann. Thorac. Surg.*, 2002, 73, p. 191–197.
 34. **Wu, X., Drabek, T., Tisherman, S. A., Henchir, J., Stezoski, S. W., Culver, S., Stezoski, J., Jackson, E. K., Garman, R., Kochanek, P. M.** Emergency preservation and resuscitation with profound hypothermia, oxygen, and glucose allows reliable neurological recovery after 3 h of cardiac arrest from rapid exsanguination in dogs. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2007.
 35. **Drabek, T., Stezoski, J., Garman, R. H., Wu, X., Tisherman, S. A., Stezoski, S. W., Fisk, J. A., Jenkins, L., Kochanek, P. M.** Emergency preservation and delayed resuscitation allows normal recovery after exsanguination cardiac arrest in rats: a feasibility trial. *Crit. Care Med.*, 2007, 35, p. 532–537.
 36. **Drabek, T., Stezoski, J., Garman, R. H., Han, F., Henchir, J., Tisherman, S. A., Stezoski, S. W., Kochanek, P. M.** Exsanguination cardiac arrest in rats treated by 60min, but not 75min, emergency preservation and delayed resuscitation is associated with intact outcome. *Resuscitation*, 2007, 75, p. 114–123.
 37. **Janata, A., Holzer, M., Bayegan, K., Frossard, M., Sterz, F., Losert, U. M., Laggner, A. N., Behringer, W.** Rapid induction of cerebral hypothermia by aortic flush during normovolemic cardiac arrest in pigs. *Crit. Care Med.*, 2006, 34, p. 1769–1774.
 38. **Janata, A., Bayegan, K., Weihs, W., Schratter, A., Holzer, M. et al.** Emergency preservation and resuscitation improve survival after 15 minutes of normovolemic cardiac arrest in pigs. *Crit. Care Med.*, 2007, 35, p. 2785–2791.

Adresa pro korespondenci:

Tomáš Drábek, MD

e-mail: drabekt@anes.upmc.edu