Univerzita Karlova

3. lékařská fakulta

Disertační práce

Praha 2021 MUDr. Jiří Karásek

Univerzita Karlova
3. lékařská fakulta

Studijní obor: Preventivní medicína

Disertační práce

Prevence orgánového postižení po mimonemocniční zástavě oběhu

The prevention of the organ damage after out of hospital cardiac arrest

MUDr. Jiří Karásek

Školitel: prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc., FESC., FACC

Praha 2021

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze 30. 5. 2021 …….

MUDr. Jiří Karásek

Identifikační záznam:

KARÁSEK, Jiří. *Prevence orgánového postižení po mimonemocniční zástavě oběhu. [The prevention of the organ the damage after out of hospital cardiac arrest].* Praha, 2021,105 s. Disertační práce. Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, III. interní-kardiologická klinika. Školitel: prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc., FESC., FACC.

Klíčová slova:

mimonemocniční zástava oběhu, mechanizovaná srdeční masáž, kardiopulmonální resuscitace, poranění způsobené resuscitací, prevence orgánového postižení, postresuscitační syndrom, management postresuscitační péče, mírná terapeutická hypotermie

Keywords:

Out of hospital cardiac arrest, mechanical chest compression, cardiopulmonary resuscitation, resuscitation related trauma, prevention of organ damage, postresuscitation syndrome, management of postresuscitation care, mild therapeutic hypothermia

Poděkování:

Rád bych poděkoval svému školiteli prof. MUDr. Petru Widimskému za vedení práce, cenné připomínky a rady. Současně kolegům a učitelům z 3. LF UK, kde jsem svou práci začínal a spolupracovníkům z Krajské nemocnice v Liberci, kde nyní působím.

Obsah

I. Úvod a epidemiologie mimonemocničních zástav oběhu 6

II. Cíle práce a hypotézy 16

III. Metodologie a statistika 17

IV. Přehled dosažených výsledků 19

V. Diskuze 44

VI. Závěr 56

VII. Souhrn 60

VIII. Literatura 44

IX. Publikační a přednášková činnost ..... Chyba! Záložka není definována.

X. Přílohy 74

I. Úvod a epidemiologie mimonemocničních zástav oběhu

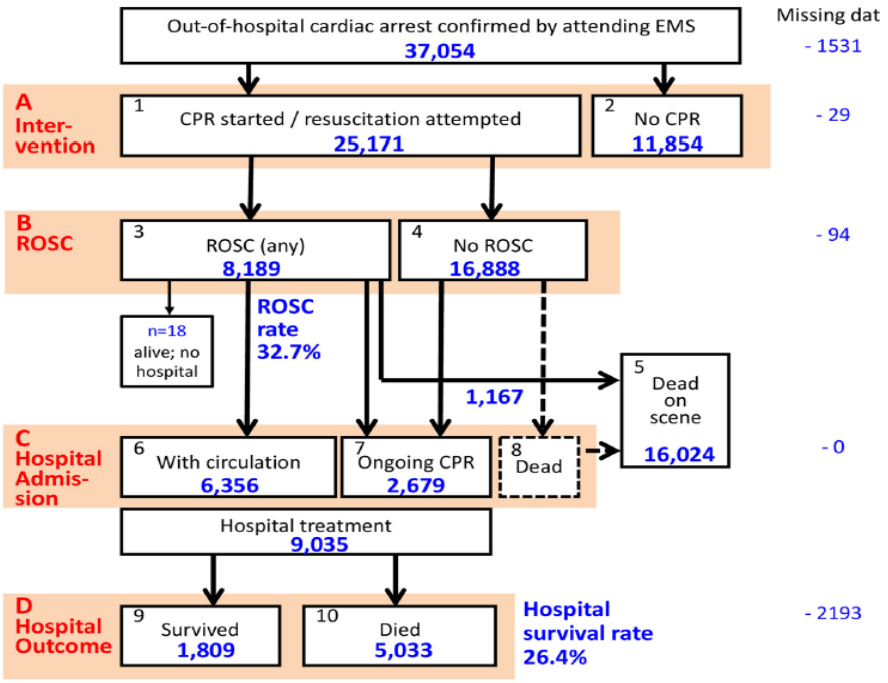
Problematika mimonemocničních zástav oběhu představuje závažný medicínský a socio-ekonomický problém současné doby. Přes veškeré nové poznatky a postupy jsou nadále výsledky přežívání mimonemocničních zástav oběhu a zejména přežívání s dobrým neurologickým výsledkem velmi neuspokojivé. Mortalita jak v přednemocniční fázi, tak za hospitalizace zůstává nadále velmi vysoká a přeživší pacienti se potýkají ve velké míře se závažným neurologickým postižením, které významně snižuje kvalitu jejich života, zatěžuje jejich příbuzné, zdravotní a sociální systém, a to často po zbytek jejich života.

Přesto je vývoj poznatků v této oblasti dynamický a postupy se dále vyvíjejí a upravují. V přednemocniční fázi došlo k posílení významu laické resuscitace, zejména konceptu nepřímé masáže bez dýchání (topless koncept) a dispečerem asistované laické resuscitace. Bylo vytvořeno několik alternativních postupů v zajištění dýchacích cest dostupných i pro nelékařský personál. Stále je posilována úloha časné defibrilace za užití automatických externích defibrilátorů a v tomto kontextu bylo vytvořeno několik zajímavých systémů, které proškolily laiky (first responder) za užití mobilních aplikací a GPS. Velmi kontroverzní je současná pozice rutinního užívání adrenalinu při resuscitaci, zejména v kontextu výsledků studie PARAMEDIC 2. Současná guidelines při respektování observačních dat doporučují vytvoření sítě specializovaných center pro nemocniční zástavy, převážně kopírující síť kardiocenter. Analogicky k logistice a časné strategii léčby STEMI či polytraumat mají být pacienti primárně převáženi do sice vzdálenějších, ale vybavenějších a zkušenějších pracovišť.

V nemocniční fázi v posledních letech dominovaly diskuze nad čtyřmi okruhy problémů. Je to jednak již výše zmiňovaná tvorba center pro mimonemocniční zástavu, dále pak problematika mírné terapeutické hypotermie a problematika časného diagnostického managementu, zejména strategie časné koronarografie u pacientů bez infarktu s ST elevacemi a v neposlední řadě neuroprognostifikace za užití klinických parametrů, zobrazovacích metod a laboratorních testů. Centra pro mimonemocniční zástavu by měla být „high-volume“ centra s dostatečným počtem pacientů k zajištění udržení kvality péče, dostupností koronarografického vyšetření, echokardiografie, zobrazovacích metod, mírné terapeutické hypotermie a eventuálně i extrakorporální resuscitace (eCPR). Mírná terapeutická hypotermie prodělala v posledních letech dynamický vývoj a je jednou z nejintenzivněji zkoumaných problematik (to se netýká jen resuscitací, ale i kraniotraumat či mozkových příhod). Výsledky i randomizovaných studií

si do jisté míry protiřečí, nicméně koncept kontroly tělesné teploty zpochybňován není. Optimální hodnota udržované tělesné teploty zatím není na základě studií jasná a v tomto ohledu se čeká na výsledky randomizované studie TTM2. V diagnostickém algoritmu se dlouhodobě řeší otázka časné koronarografie u pacientů, kteří nemají jasný infarkt s ST elevacemi. Ve světle poměrně recentních dat lze očekávat konzervativnější přístup u stabilních pacientů do zjištění neurologického statusu. I když v oblasti neuroprognostifikace byly v posledních letech etablovány metody jako kontinuální EEG, prognostický význam výsledků klinických vyšetření podle časového algoritmu, zobrazovací metody a nově též biomarkery postižení mozku jako zejména neuron specifické enolázy (NSE), lze říci, že stále neexistují spolehlivé diagnostické postupy s dostatečnou senzitivitou a specificitou ke stanovení míry poškození mozku a nemalá část pacientů zůstává po nějakou dobu v diagnosticky šedé zóně.

Existuje poměrně hojná evidence zabývající se četností výskytu mimonemocničních zástav oběhu, jejich etiologií a prognózou. Data jsou však značně heterogenní a výsledky i přes pokrok v léčbě zůstávají neuspokojivé. Je však třeba z hlediska epidemiologických dat, etiologie a prognózy důsledně rozlišovat mezi zástavami mimonemocničními (OHCA) a nemocničními (IHCA), které se v těchto parametrech významně liší. V Evropě patří náhlé zástavě oběhu třetí místo v příčině úmrtí. Stanovit incidenci OHCA je poměrně nelehké, neboť se uplatňují odlišné zdravotnické systémy včetně přednemocniční péče, vlivy kulturní a náboženské a též dostupnost a spolehlivost informačních zdravotních systémů. Evropský projekt v 29 evropských zemích The European Registry of Cardiac Arrest (EuReCa) shrnuje základní poznatky o incidenci, etiologii a prognóze mimonemocničních zástav oběhu v kontextu jednotlivých zúčastněných zemí. Ve studii EureCa 2 (průřezová studie v 28 zemích za 3měsíční sledování říjen až prosinec 2017) byla roční incidence mimonemocničních zástav 89 na 100 000 obyvatel (53 až 166/100 000 podle jednotlivých zemí) s tím, že resuscitace byla posádkou záchranné služby zahájena u 56/100 000 obyvatel (rozpětí 27 až 91/100 000).



Graf 1. Flow diagram zařazených pacientů studie EuReCa 2: Gräsner JT, Wnent J, Herlitz J et al. Survival after out-of-hospital cardiac arrest in Europe – Results of the EuReCa TWO study. Resuscitation. 2020 Mar 1;148:218-226. doi: 10.1016/j.resuscitation.2019.12.042. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32027980.

Jak vyplývá z výše uvedeného grafu 1, obnovy spontánní cirkulace (ROSC) je dosaženo u 32,7 % pacientů a k propuštění z nemocnice dojde u 26,4 % hospitalizovaných neboli celkové přežívání při propuštění z nemocnice je 8 % (0–18 % podle jednotlivých zemí). Průměrný věk pacientů s OHCA byl 67,6 let (± 17,5 let) a 65 % bylo mužů (variabilita podle zemí 63–73 %). Telefonicky asistovaná neodkladná resuscitace (TANR) probíhala u 53,2 % a laická resuscitace byla prováděna u 58 %. Zástava přede svědky byla zaznamenána u 66,6 % a iniciální defibrilovatelný rytmus u 20,2 %. Podrobnosti jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1. Základní charakteristika souboru ze studie EuReCA 2: Gräsner JT, Wnent J, Herlitz J et al. Survival after out-of-hospital cardiac arrest in Europe – Results of the EuReCa TWO study. Resuscitation. 2020 Mar 1;148:218-226. doi: 10.1016/j.resuscitation.2019.12.042. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32027980.

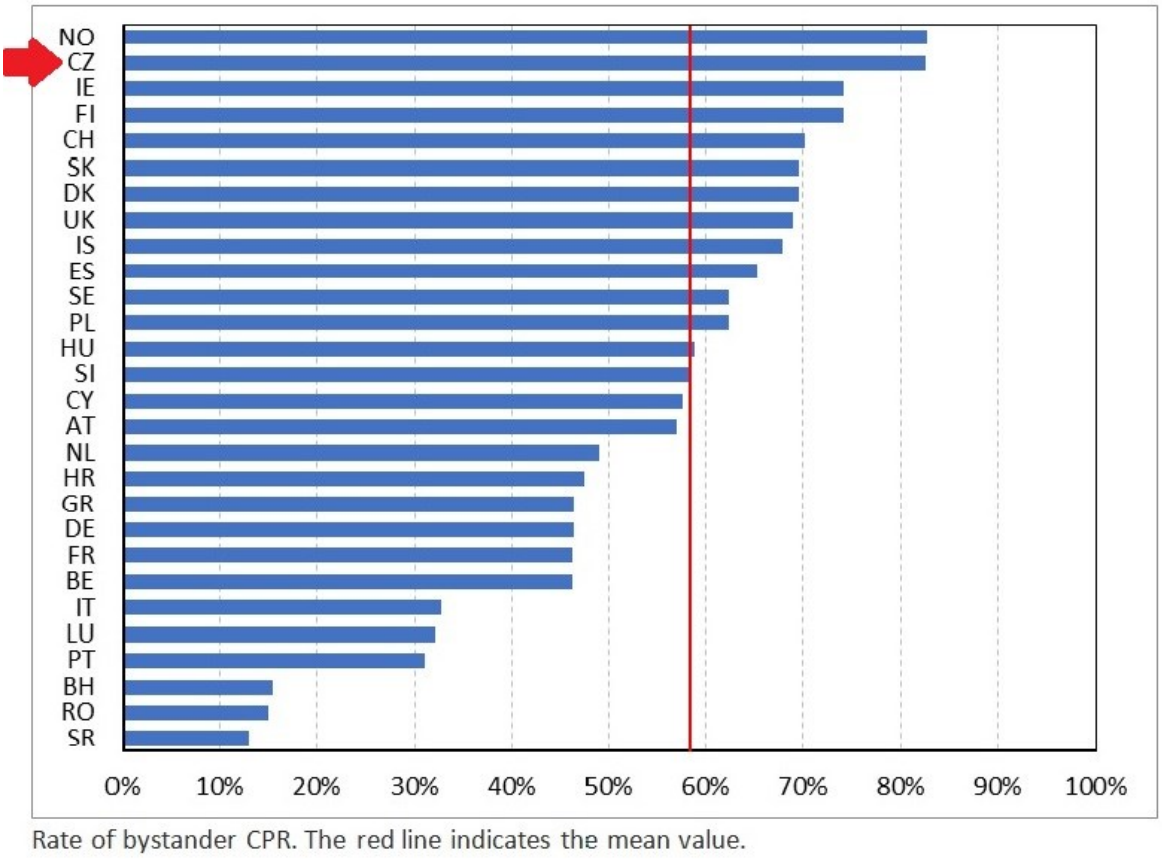
Table 1 – Patient and system factors: variation across countries.

	No. of countries	No. of cases	Overall average	Median of country values	Range of country values
Cases with CPR attempted (if CA was confirmed)	28	25,171	899	440	22–3842
Mean age (years)	28	24,687	67.6	67.3	55.8–75.4
Male gender (%)	28	25,078	65.4	65.9	53.4–73.3
Medical/cardiac cause (%)	28	22,927	91.1	91.1	70.0–100
Traumatic cause (%)	28	957	3.9	3.4	0–8.0
Location: residence (%)	28	15,638	70.2	68.9	51.0–81.3
Telephone CPR (%)	24	11,238	53.2	37.3	3.2–87.8
Collapse witnessed (%)	28	15,824	66.6	66.5	50.8–91.8
Bystander CPR (%)*	28	12,445	58.0	57.6	13.0–82.6
Shockable rhythm (%)	28	4,792	20.2	19.2	11.4–36.8
ROSC (%)	28	25,077	32.7	29.7	6.9–43.3

Pokud jsou pacienti resuscitováni svědky, je ROSC dosažen u 32,2 % a hospitalizační přežívání u 9,1 % proti 28,2 %, respektive 4,3 %, pokud laická resuscitace neproběhla. U 72 % probíhala pouze komprese hrudníku a u ostatních komprese hrudníku a ventilace, přežívání bylo významně vyšší u kombinované resuscitace (14 % vs. 8 %, $p < 0{,}001$). To by svědčilo proti konceptu resuscitace bez ventilace, nicméně kombinovanou resuscitaci lze prakticky vždy přisoudit až profesionálním záchranářům, o laické kombinované resuscitaci studie nehovoří.

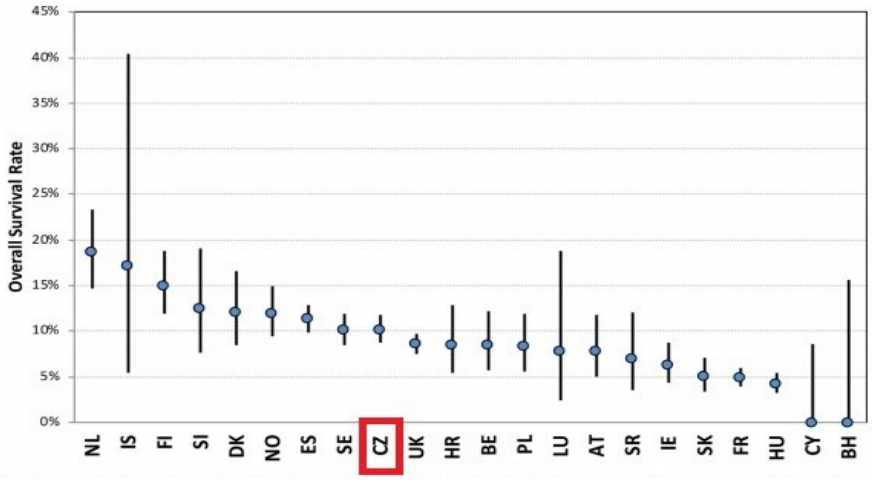
Jak je již uvedeno výše, iniciální defibrilovatelný rytmus má 20,2 % pacientů, u nich je dosaženo ROSC u 58 % a propuštění z nemocnice u 24 % proti nedefibrilovatelnému, kde je ROSC dosaženo u 26 % a propuštění u 3 %. Medián prvního defibrilačního pokusu je 11 min (IQR 7–16 min).

Pokud se týká porovnání českých dat z této studie s ostatními zeměmi, dosahuje spolu s Francií nejvyššího poměru KPR zahájených záchrannou službou (91/100 000 obyvatel) proti celoevropskému průměru 56/100 000 obyvatel), což ovšem nijak nevypovídá o kvalitě systému a KPR, neboť je u nás používán přednemocniční systém s lékařem v terénu a nijak nehodnotí správnost indikace zahájení KPR. Graf 2 ukazuje poměr dosažených ROSC před příjezdem ZS, který je překvapivých 82 % proti evropskému průměru 59 % a silně tím podporuje koncept laické resuscitace a TANR.



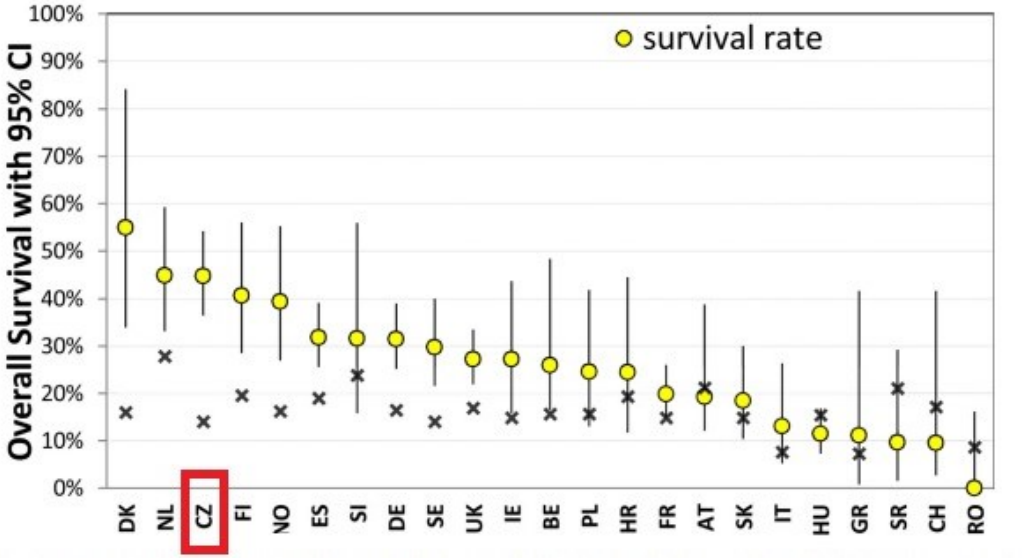
Graf 2. ROSC před příjezdem záchranné služby, studie EureCa 2: Gräsner JT, Wnent J, Herlitz J et al. Survival after out-of-hospital cardiac arrest in Europe – Results of the EuReCa TWO study. Resuscitation. 2020 Mar 1;148:218-226. doi: 10.1016/j.resuscitation.2019.12.042. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32027980.

Přežití při propuštění z nemocnice je dosaženo u 10 % českých pacientů, což je lehký nadprůměr proti evropským 8 %, jak ukazuje graf 3.



Graf 3. Procento přeživších při propuštění z nemocnice, studie EureCa 2: Gräsner JT, Wnent J, Herlitz J et al. Survival after out-of-hospital cardiac arrest in Europe – Results of the EuReCa TWO study. Resuscitation. 2020 Mar 1;148:218-226. doi: 10.1016/j.resuscitation.2019.12.042. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32027980.

Pokud provedeme subanalýzu pomocí Utstein comparator group (pacienti se spatřenou zástavou a defibrilovatelým rytmem), je přežití při propuštění z nemocnice 45 % proti evropskému průměru 28 %, jak ukazuje graf 4.



Graf 4. Procento propuštěných z nemocnice podle Utsteinských kritérií, studie EureCA 2: Gräsner JT, Wnent J, Herlitz J et al. Survival after out-of-hospital cardiac arrest in Europe – Results of the EuReCa TWO study. Resuscitation. 2020 Mar 1;148:218-226. doi: 10.1016/j.resuscitation. 2019.12.042. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32027980.

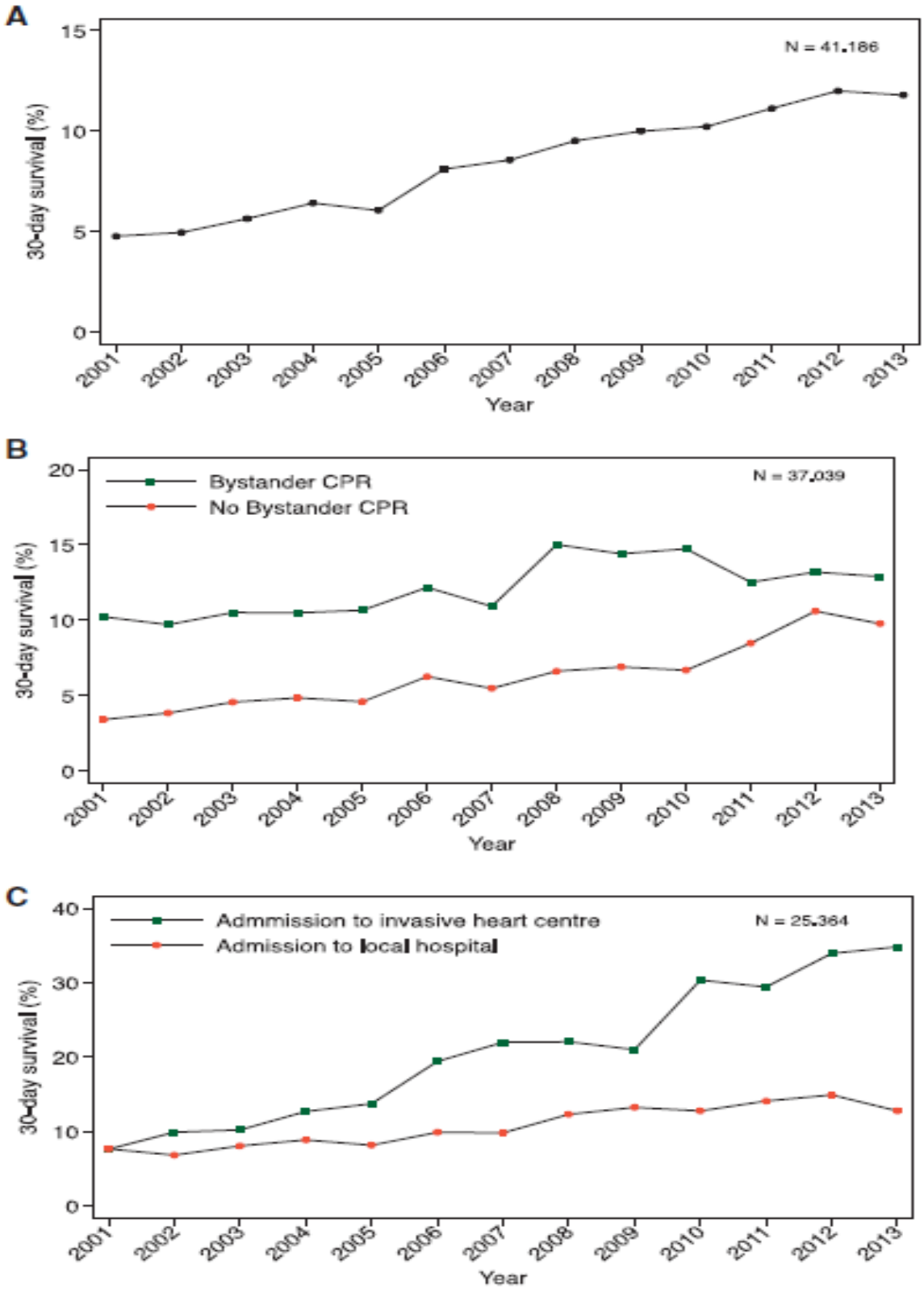
V roce 2020 byla publikována metaanalýza 141 klinických studií na OHCA od roku 1976, čítající přes 4,5 milionu pacientů s mimonemocniční zástavou oběhu. ROSC byl ve studii dosažen u 29,7 % (95% CI 27,6–31,7) pacientů, spatřená zástava byla reportována u 36,4 % případů a laická resuscitace u 26,3 %. Přežití při propuštění z nemocnice vykazovalo 8,8 % pacientů (95% CI 7,7–9,5), přičemž ve studiích v letech 1976–1999 to bylo 8,6 % a v letech 2010–2019 – 9,9 %. Jednoroční přežívání bylo zaznamenáno u 7,7 % (95% CI 5,8–9,5) pacientů, přičemž vyšší přežívání je popsáno u pacientů s laickou KPR (12,3 %).

Pokud si položíme důležitou otázku, jak se mění přežívání po OHCA v průběhu let, respektive jak se odráží nové postupy a opatření v prognóze pacientů, pak velmi zajímavá data poskytuje dánský registr mimonemocničních zástav čítající více než 41 tisíc pacientů v letech 2001 až 2013. ROSC se zlepšil v průběhu let z 10 % v roce 2001 na 29 % v roce 2013. 30denní přežívání se zvýšilo z 5 % v roce 2001 na 12 % v roce 2013 (graf 5A). Na tomto výsledku se jistě podílel výrazný nárůst laické KPR z 18 % v roce 2001 na 60 % v roce 2013 a laická KPR byla v mutlivariantní analýze nezávislým prediktivním faktorem snížené mortality. K lepšímu 30dennímu přežívání došlo ale i v podskupině bez laické KPR (z 3 % v roce 2001 na 10 % v roce 2013), kde je vzestup výraznější (graf 5B). Velmi

zajímavé je, jak se lišil osud pacientů přijatých do lokální nemocnice a centra s možností invazivní kardiologie (graf 5C). Zde dochází prakticky ke kontinuálnímu nárůstu 30denního přežívání v průběhu let, pokud je pacient přijat do invazivního centra, a rovněž přijetí do invazivního centra je v multivariantní analýze nezávislý prediktivní faktor nižší mortality aHR = 0,91 (95% CI: 0,89–0,93, p < 0,0001). To lze mimo jiné vysvětlit vyšším podílem provedených koronarografií/angioplastik v invazivních centrech, kde jsou nezávislým prediktivním faktorem nižší mortality v multivariantní analýze (tabulka 2), ale i efektem „learning curve“ ve vysokoobjemových centrech. V této práci se navíc vzdálenost invazivního centra od místa události nejeví jako podstatná, a to ani v multivariantní analýze.

Tabulka 2. Poměr rizik u proměnných ve vztahu k mortalitě v univariantní a multivariantní analýze: Tranberg T, Lippert FK, Christensen EF et al. Distance to invasive heart centre, performance of acute coronary angiography, and angioplasty and associated outcome in out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide study. Eur Heart J. 2017 Jun 1;38(21):1645-1652. doi: 10.1093/eurheartj/ehx104. PMID: 28369362; PMCID: PMC5451896.

Covariates included in the analyses	No.	Univariable analysis HR (95% CI)	P-value	Multivariable analysis HR (95% CI)	P-value
Male gender	41 186	0.92 (0.91–0.94)	<0.001	0.99 (0.97–1.01)	0.46
Age, per 10 year increase	41 186	1.06 (1.05–1.06)	<0.001	1.04 (1.03–1.05)	<0.001
Bystander CPR	37 039	0.87 (0.85–0.89)	<0.001	0.97 (0.95–0.99)	0.005
Non-shockable heart rhythm	37 517	1.68 (1.63–1.72)	<0.001	1.48 (1.43–1.52)	<0.001
Witnessed OHCA	37 322	0.79 (0.78–0.81)	<0.001	0.87 (0.85–0.89)	<0.001
Comorbidity index ≥1 (0 reference)	41 186	1.14 (1.12–1.16)	<0.001	1.08 (1.06–1.11)	<0.001
Admission to invasive centre (reference: local hospital)	25 364	0.78 (0.76–0.81)	<0.001	0.91 (0.89–0.93)	<0.001
Acute CAG/PCI per region and year (index)	41 186	0.33 (0.25–0.42)	<0.001	0.33 (0.25–0.45)	<0.001



Graf 5. 30denní přežívání v průběhu let 2001 až 2013: Tranberg T, Lippert FK, Christensen EF et al. Distance to invasive heart centre, performance of acute coronary angiography, and angioplasty and associated outcome in out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide study. Eur Heart J. 2017 Jun 1;38(21):1645–1652. doi: 10.1093/eurheartj/ehx104. PMID: 28369362; PMCID: PMC5451896.

Jak již bylo uvedeno výše, ve studii EuReCa 2 bylo hospitalizační přežívání 8 % (0–18 %), to je podobné studii EuReCA 1 z roku 2014 (10 %), ačkoliv se podíl laické resuscitace zvýšil ze 48 % na 58 %. Metaanalýza 56 studií z Evropy reportuje přežití do propuštění z nemocnice u 11,7 % pacientů (95 % CI 10,5–13,0 %). Z těchto nelichotivých čísel vybočují výsledky studie PARAMEDIC 2 primárně zaměřené na randomizaci užití adrenalinu při resuscitaci, zde dosahovalo 30denní přežití pouhých 3,2 % ve skupině s adrenalinem proti 2,4 % ve skupině s placebem. Významné rozdíly mezi jednotlivými zeměmi jsou nejspíše důsledkem odlišných socioekonomických podmínek, demografického stavu populace, hustoty zalidnění a sítě přednemocniční péče, rovněž důsledkem faktorů ovlivňujících přežití jako iniciální rytmus, pohlaví, etnikum apod.

Je logické, že se na základě těchto faktorů může lišit přežívání v jedné zemi s jedním přednemocničním systémem napříč regiony. Jedním z kritických prvků, které významně ovlivňují šanci na obnovu oběhu, je konstituce systému přednemocniční péče, její organizace (v Evropě se uplatňují dva modely: systém s lékařem v terénu a systém paramedický s prvním kontaktem s lékařem až na urgentním příjmu), systém vedení práce dispečinku a implementace telefonicky asistované resuscitace (TANR), struktura přednemocniční péče a její podřízenost autoritám vlády či regionální samosprávy a systém vzdělávání posádek a udržování kvality znalostí a dovedností. Neméně významnou roli hraje občanská připravenost: výuka první pomoci na školách a pracovištích se zaměřením na časné rozpoznání srdeční zástavy a neodkladnou laickou resuscitaci a implementace sítě automatických externích defibrilátorů (AED) do veřejných budov a prostranství. Již v roce 2012 přijal Evropský parlament deklaraci doporučující proškolení laické populace a umístění AED do veřejných prostor s implementací příslušné legislativy a organizace sběru dat se sledováním kvality. Ve studii EuReCA 2 bylo užití AED u 28,1 % zástav s podáním výboje v 16,5 % případů.

Tato disertační práce je souhrnem 4 původních publikovaných prací, jejichž společným jmenovatelem je právě problematika mimonemocniční zástavy oběhu. První práce (LUCAS II Device for Cardiopulmonary Resuscitation in a Nonselective Out-of-Hospital Cardiac Arrest Population Leads to Worse 30-Day Survival Rate Than Manual Chest Compressions) se věnuje problematice mechanizované srdeční masáže v podmínkách přednemocniční neodkladné péče (použití systému LUCAS 2) a porovnává její účinnost s konvenční manuální masáží na obnovu oběhu, 30denní a 180denní přežívání pacienta. Druhá práce (The comparison of cardiopulmonary resuscitation-related trauma: Mechanical versus manual chest compressions) na ni přímo navazuje a zabývá se

porovnáním četnosti a rozsahu poranění vzniklých v souvislosti s mechanizovanou a manuální srdeční masáží. Třetí práce (Bypassing out of hospital cardiac arrest to a regional center: impact on hemodynamics paramethers and outcome) se týká centralizace péče o mimonemocniční zástavy a zabývá se bezpečností prolongovaného transportu pacientů po obnově oběhu, kdy jsou pacienti místo spádové nemocnice transportováni do vzdálenější nemocnice centrové. Čtvrtá práce (EKG u pacientů po mimonemocniční zástavě oběhu) se pak soustředí na problematiku EKG po obnově oběhu jako důležitého diagnostického prvku v algorytmu rozhodování o dalším postupu. Tato práce se zabývá četností různých patologií na EKG bezprostředně po obnově oběhu a po příjmu do nemocnice a určuje jejich senzitivitu a specificitu pro akutní koronární syndromy.

II. Cíle práce a hypotézy

V této disertační práci bylo stanoveno několik cílů a hypotéz:

1. Nejprve jsme si stanovili za cíl na základě observačních prospektivních dat porovnat účinnost mechanické srdeční masáže pomocí přístroje (LUCAS 2) a konvenční manuální srdeční masáže v průběhu kardiopulmonální resuscitace (KPR) u pacientů s mimonemocniční zástavou oběhu. Primárním endpointem byla obnova oběhu (ROSC) a sekundární 30denní a 180denní přežívání. Předpokládali jsme na základě v té době dostupných jen preklinických a velmi malých observačních dat, že mechanická srdeční masáž bude efektivnější v porovnání s manuální v základních endpointech.
2. Na základě výsledků práce výše uvedené jsme při analýze výsledků dospěli k závěru, že možným důvodem selhání mechanické masáže jako efektivnějšího prostředku k dosažení obnovy oběhu může být trauma způsobené resuscitací. Cílem studie bylo porovnat rozsah a závažnost poranění v souvislosti s resuscitací u pacientů resuscitovaných mechanicky a manuálně na základě retrospektivních observačních dat. Předpokládali jsme, že pacienti resuscitovaní mechanicky (LUCAS 2 a AutoPulse) budou mít signifikantně více poranění spojených s resuscitací co do četnosti a co do závažnosti.
3. Další část disertační práce se zabývá jedním z aspektů centralizace péče o srdeční zástavy. Cílem práce bylo porovnat, zda centralizací péče dojde k prodloužení transportu v limitovaných podmínkách přednemocniční péče a jaký to bude mít vliv na vstupní hemodynamické parametry a výsledek léčby. Předpokládali jsme, že prodloužený transport do centrové nemocnice nebude mít vliv na hemodnamické a fyziologické parametry při příjmu ani na přežití pacientů a jejich neurologický stav.
4. Poslední část disertační práce si klade za cíl porovnat EKG křivky u resuscitovaných pacientů bezprostředně po obnově oběhu a při příjmu do nemocnice a jde o observační studii čerpající z dat prospektivního registru mimonemocničních zástav. Předpokládali jsme významnou souvislost akutních koronárních syndromů s nálezem ST elevací, zejména pokud jsou přítomny i při příjmu, a malou výpovědní hodnotu ostatních nálezů pro akutní koronární syndromy nicméně s vysokou incidencí signifikantní ischemické choroby srdeční.

III. Metodologie a statistika

K ověření první hypotézy jsme uspořádali observační prospektivní studii z prospektivního registru srdečních zástav, který jsem vedl na Záchranné službě ASČR, přičemž dvě výjezdová stanoviště používala při resuscitaci mechanický systém LUCAS II a dvě vedla klasickou manuální resuscitaci. Traumatické zástavy oběhu a věk pod 18 let byly vyloučeny. Primárním endpointem byla obnova spontánního oběhu a sekundárními 30denní a 180denní přežívání.

Druhá hypotéza byla ověřována v retrospektivní observační studii z dvou velkých nemocnic zahrnující pitevní nálezy pacientů zemřelých v průběhu resuscitace, přičemž zástavy, kde mohl být traumatický podíl, byly vyloučeny. Soubor byl rozdělen na dvě části – pacienti resuscitovaní mechanickým zařízením a pacienti resuscitovaní manuálně. Zahrnuta byla všechna traumata, která jevila souvislost s resuscitací. Byla posuzována jejich četnost a závažnost, kdy jsme k objektivizaci použili skórovací systémy užívané ke skórování traumat Abbreviated Injury Scale (AIS) a New Injury Severity Score (NISS).

Třetí hypotéza byla ověřována v observační studii vycházející z prospektivního registru mimonemocničních zástav a pacienti byli po úspěšné resuscitaci rozděleni do dvou souborů. První čítal pacienty, kteří byli z oblasti mimo centrovou nemocnici, a před zřízením Centra pro srdeční zástavy by byli směrováni do nejbližší nemocnice. V druhém souboru pak byli pacienti, pro něž byla centrová nemocnice nejbližší a spádová. Mezi oběma skupinami byl pak porovnán čas transportu. Primárními endpointy bylo 30denní přežívání a 1roční dobrý neurologický stav, sekundárními pak vstupní hemodynamické parametry při příjmu.

Čtvrtá hypotéza je zkoumaná ve studii vycházející ze stejného prospektivního registru jako třetí, kde byly analyzovány EKG křivky bezprostředně po obnovení oběhu a potom při příjmu do nemocnice. Byly popsány jednotlivé patologie křivek a porovnány s koronarografickými nálezy, koronárními intervencemi a výslednou diagnózou. U vybraných veličin byla stanovena senzitivita a specificita testu.

Statistické hodnocení bylo u všech prací prováděno analogicky, jelikož se jednalo o observační studie. Zaznamenaná data byla statisticky vyhodnocena pomocí programu Prism™ vs. 7 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA). Kategorické proměnné jsou uváděny jako absolutní hodnoty a procenta a jsou porovnány pomocí chí- kvadrát testu nebo Fisherova exaktního testu. Spojité proměnné jsou uváděny jako průměr ± směrodatná odchylka nebo medián a mezikvartilový rozptyl (IQR 25–75 percentil) v případě

nenormálního rozložení dat. Spojité proměnné byly porovnány se Studentovým dvouvýběrovým nepárovým t-testem. Hodnota $p < 0,05$ byla považována za statisticky významnou. Deskriptivní statistická analýza byla provedena k vyhodnocení vztahů mezi proměnnými. Logistická regrese byla použita k určení proměnných, které byly nezávisle asociovány s definovanou závislou proměnnou. Za statisticky významnou byla stanovena hodnota $p < 0,05$. Vyhodnocení dat logistické regrese bylo provedeno za použití programu MedCalc software (Ostend, Belgie).

Na 3 ze 4 prací se podíleli studenti 3. LF UK jako součást studentské vědecké aktivity.

IV. Přehled dosažených výsledků

Dosažené výsledky jsou prezentovány formou 4 vědeckých publikací in extenso uvedených v následujícím textu v pořadí:

1. LUCAS II Device for Cardiopulmonary Resuscitation in a Nonselective Out-of-Hospital Cardiac Arrest Population Leads to Worse 30-Day Survival Rate Than Manual Chest Compressions
2. The comparison of cardiopulmonary resuscitation-related trauma: Mechanical versus manual chest compressions
3. Bypassing out of hospital cardiac arrest to a regional center: impact on hemodynamics paramethers and outcome
4. EKG u pacientů po mimonemocniční zástavě oběhu

IV.1. LUCAS II Device for Cardiopulmonary Resuscitation in a Nonselective Out-of-Hospital Cardiac Arrest Population Leads to Worse 30-Day Survival Rate Than Manual Chest Compressions

První práce se věnuje problematice mechanizované srdeční masáže v podmínkách přednemocniční neodkladné péče. Jde o prospektivní observační studii z let 2014–2018, kde dvě stanoviště záchranné služby používají při resuscitaci mimonemocničních zástav oběhu mechanizovanou srdeční masáž a dvě konvenční manuální masáž. Zařazeni byli všichni pacienti s mimonemocniční zástavou oběhu mimo ty s kontraindikací použití mechanizované masáže a ti, u nichž zástava oběhu vznikla až před posádkou záchranné služby. Primárním endpointem byla obnova oběhu a sekundární 30denní a 180denní přežívání. Cílem bylo porovnat účinnost obou postupů v běžné klinické praxi.

Do studie bylo zařazeno celkem 278 pacientů, 144 ve větvi mechanické resuscitace (LUCAS 2) a 134 v manuální větvi. Při porovnání obou skupin jsme zjistili, že ve skupině LUCAS je více spatřených zástav (79,17 % vs. 64,18 %, p = 0.0074) a pacienti ve skupině LUCAS jsou signifikantně starší (median [IQR 25–75] let : 64 [54.5–72.5] vs. 68 [58–77], p = 0.03. Mezi oběma skupinami nebyl signifikantně významný rozdíl v obnovení oběhu (25 % LUCAS vs. 30,6 % manuální, p = 0.35), ale 30denní přežívání bylo signifikantně horší ve skupině LUCAS (5,07 % vs. 16,31 %, p = 0.044), což je zatím v kontextu publikovaných prací unikátní výsledek, neboť většina studií nenalézá významný rozdíl mezi oběma postupy. 180denní přežívání se pak mezi oběma skupinami statisticky významně neliší.

Výsledky naší práce nepotvrdily původní očekávání a mechanizovaná srdeční masáž se nejeví účinnější v porovnání s konvenční manuální. V tomto duchu hovoří i výsledky jiných prací. V naší studii naopak byla významně vyšší 30denní mortalita v mechanizované větvi, což v jiných pracích zatím nebylo popisováno. Příčiny selhání účinnosti mechanizované srdeční masáže v klinickém pokusu nejsou jasné. Jako možná vysvětlení se nabízí poranění vznikající v souvislosti s mechanizovanou masáží nebo neefektivní komprese v souvislosti s anatomickými poměry jednotlivých pacientů.

Dále je uvedena celá práce v původním anglickém originále, jak byla publikována.

The Journal of Emergency Medicine, Vol. ■, No. ■, pp. 1–7, 2020
© 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.
0736-4679/$ - see front matter

https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2020.06.022

Selected Topics: Prehospital Care

LUCAS II DEVICE FOR CARDIOPULMONARY RESUSCITATION IN A NONSELECTIVE OUT-OF-HOSPITAL CARDIAC ARREST POPULATION LEADS TO WORSE 30-DAY SURVIVAL RATE THAN MANUAL CHEST COMPRESSIONS

Jiri Karasek, MD,*†‡ Petr Ostadal, MD, PHD,§ Frantisek Klein, MGR,‡ Alena Rechova, MD,‡ Jiri Seiner, MD,* Matej Strycek, MD,* Rostislav Polasek, MD,* and Petr Widimsky, MD, PHD†

*Department of Cardiology, Regional Hospital Liberec, Liberec, Czech Republic, †3rd Medical Faculty, Charles University, Prague, Czech Republic, ‡Emergency Medical System, Samaritans of the Czech Republic, Prague-West, Prague, Czech Republic, and §Department of Cardiology, Hospital Na Homolce, Prague, Czech Republic

Reprint Address: Jiri Karasek, MD, Department of Cardiology, Regional Hospital Liberec, Liberec, Czech Republic

☐ **Abstract—Background: The LUCAS (Lund University Cardiopulmonary Assist System; Physio-Control Inc./Jolife AB, Lund, Sweden) was developed for automatic chest compressions during cardiopulmonary resuscitation (CPR). Evidence on the use of this device in out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) suggests that it should not be used routinely because it has no superior effects. Objective: The aim of this study was to compare the effect of CPR for OHCA with and without LUCAS via a regional nonurban emergency medical service (EMS) physician-present prehospital medical system. Methods: We analyzed a prospective registry of all consecutive OHCA patients in four EMS stations. Two of them used a LUCAS device in all CPR, and the EMS crews in the other two stations used manual CPR. Individuals with contraindication to LUCAS or with EMS-witnessed arrest were excluded. Results: Data from 278 patients were included in the analysis, 144 with LUCAS and 134 with manual CPR. There were more witnessed arrests in the LUCAS group (79.17% vs. 64.18%; $p = 0.0074$) and patients in the LUCAS group were older ($p = 0.03$). We found no significant difference in return of spontaneous circulation (30.6% in non-LUCAS vs. 25% in LUCAS; $p = 0.35$). In the LUCAS group, we observed significantly more conversions from nonshockable to shockable rhythm (20.7% vs. 10.10%; $p = 0.04$). The 30-day survival rate was significantly lower in the LUCAS group (5.07% vs. 16.31% in the non-LUCAS group; $p = 0.044$). At 180-day follow-up, we observed no significant difference (5.45% in non-LUCAS vs. 9.42% in LUCAS; $p = 0.25$). Conclusions: Use of the LUCAS system decreased survival rate in OHCA patients. Significantly higher 30-day mortality was seen in LUCAS-treated patients.** **© 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.**

☐ **Keywords—LUCAS 2; CPR; prehospital care**

INTRODUCTION

Out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) occurs in Europe at a rate of 55 to 113 per 100,000 people per year. Return of spontaneous circulation (ROSC) is achieved in 40% to 50% of patients. Only about 15% are discharged in favorable neurological status (1–3). Quality of cardiopulmonary resuscitation (CPR) is critical to improving survival rates with favorable neurological function (4). The main factors of quality of CPR are chest-compression depth, rate, releasing pressure between compressions, minimizing interruption in CPR, and avoiding pauses before defibrillation (5–10).

The LUCAS (Lund University Cardiopulmonary Assist System; Physio-Control Inc./Jolife AB, Lund, Sweden) was introduced to clinical practice in 2002. The first studies focused mainly on experimental and animal models. Pig models suggested that the LUCAS significantly reduced intrathoracic pressure and improved coronary and cerebral perfusion pressures; animal studies

RECEIVED: 7 March 2020; FINAL SUBMISSION RECEIVED: 13 May 2020;
ACCEPTED: 1 June 2020

suggested an advantage of LUCAS in terms of physiological parameters, but human studies have not yet shown an advantage in ROSC or survival (11,12). In simulated CPR during helicopter transport of manikins in randomized trials, LUCAS was more effective in terms of CPR quality and hands-off time, but had a prolonged interval to first defibrillation (13). Two randomized trials targeted ROSC and survival rate. The LINC study found no difference in 4-h survival and 6-month good neurological outcome in the mechanical CPR group vs. the manual CPR group (14). The PARAMEDIC randomized trial found no difference in 30-day survival and lower favorable neurological outcomes (Cerebral Performance Capacity-CPC 1,2) in the LUCAS group (15).

These results recommend against automated chest compression systems. However, real-world studies on the efficacy and safety of these devices in OHCA settings are limited. Therefore, we compared the use of LUCAS and manual CPR in real-world settings.

METHODS

This was a prospective observation study of all consecutive patients who experienced an OHCA from May 2014 to June 2018 and were indicated for CPR by EMS staff (contraindications were terminal phase of incurable disease and certain signs of death). We excluded patients with the following contraindications for LUCAS mechanical compression: age younger than 18 years and trauma as the cause of cardiac arrest. Also excluded from analyses were patients with ROSC <2 min because of possible insufficient time for proper use of the LUCAS 2 device (Figure 1). In the case of OHCA, a witness activates the EMS system by emergency call and the dispatcher is trained to recognize OHCA and lead the witness on CPR initiation. Dispatcher activates EMS staff of an emergency priority one- nearest emergency car and nearest EMS physician car. Advanced life support (ALS) is subsequently provided by four EMS staff. The study used four nonurban EMS stations in central Bohemia. These four stations are resonsible for EMS covering of one district in central Bohemia with the same geographical and demographical conditions, and staff were not fixed to one station, but their duties were realized at all district stations depends on possibilities. One device was distributed to the western part and one to the eastern part of the district. All stations were one company with the same management, equipment, medical procedures, staff, and standard of care. Two stations were equipped with a mechanical chest compression device and the other two stations used manual CPR only. All stations used the rendezvous model with a physician on board. Only patients with ROSC on site were included, because termination of CPR on site by EMS physician is common competence in the Czech Republic. Only patients with ROSC were enrolled into this study and rearrest on route was managed with restarted CPR in the standing vehicle (3 patients were transported with ongoing CPR and were excluded from the analysis, all were without ROSC in hospital). The mechanical chest compression device used was the LUCAS 2. The staff were trained in use of the device and standard CPR (16). In the LUCAS group, staff initiated manual CPR and switched the device on and it was interrupted for device positioning and activation only. After this procedure, electrocardiography monitoring was established to check a rhythm with quick pause of compressions. If shockable rhythm was observed, the device was restarted with defibrillation during continuous mechanical CPR. The time to device activation was not monitored, but in training was the upper limit time of 2 min from start of ALS. All staff were trained in ALS management, with refresher courses once per year. Although the EMS physician was present in the staff, all procedures, including early defibrillation, intubation, and drug administration, were provided by standard ALS protocol according to the

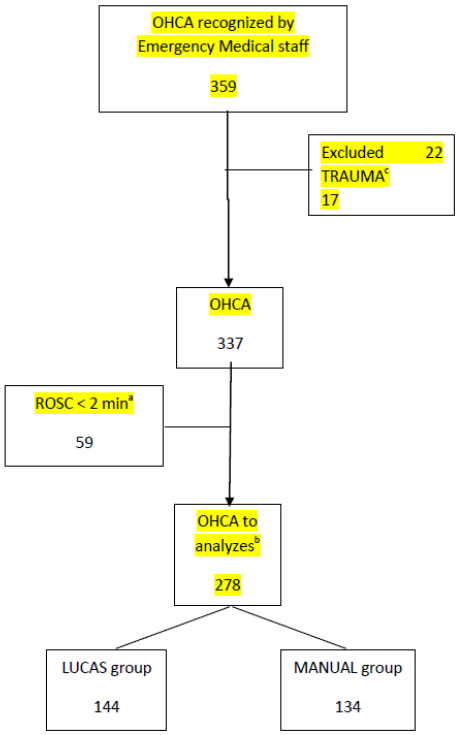


Figure 1. Flow chart of the study. (A) Excluded for short time of CPR. (B) Final file to analyze. (C) Traumatic cardiac arrest. OHCA = out of hospital cardiac arrest; ROSC = return of spontaneous circulation.

guidelines. In the non-LUCAS group, CPR was provided with algorithm 30:2 compressions/breath with a rate of 100/min with early detection of rhythm and early defibrillation, if indicated. We excluded short-duration CPR (<2 min) because LUCAS 2 was not used in these cases. Primary endpoint was ROSC and secondary endpoints were 30-day and 180-day mortality.

The data recorded in electronic case report form were statistically evaluated with Prism™ software, version 7 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA). Categorical variables are presented as absolute values and percentages and were compared using a chi-Quadrat test or Fisher exact test. Continuous variables are presented as mean ± standard deviation or median and interquartile range (25^{th}–75^{th} percentile [IQR]) for abnormal distribution. Continuous variables were compared with Student's two-choice unpaired *t*-test. A p value < 0.05 was considered statistically significant.

Patients or the public were not involved in the study design, conduct, reporting, or dissemination.

Under local law, as an observational noninterventional study, the independent ethics committee approval was not required.

RESULTS

From May 2014 to June 2018, we identified 359 patients with OHCA; 22 were excluded because of LUCAS contraindication and 59 patients were excluded because of ROSC of 2 min. There were 144 patients receiving mechanical chest compressions with LUCAS 2 (LUCAS group) and 134 with manual CPR (non-LUCAS group) (1). Three patients were transported with ongoing CPR and were excluded from the analysis, all were without ROSC in hospital.

Baseline Characteristics

The baseline characteristics of both groups are shown in Table 1. Median age was 64 years (IQR 54.5–72.5 years) in the non-LUCAS group and 67 years (IQR 58–77 years) in the LUCAS group (p = 0.03); 69.4% of the non-LUCAS group were men vs. 64.58% in the LUCAS group (p = 0.44). We observed significantly fewer witnessed arrests (64.18%) in the non-LUCAS group vs. in LUCAS group (79.17%; p = 0.0074). Median time from cardiac arrest to start of EMS-provided resuscitation was 15 min (IQR 9.75–20 min) in the non-LUCAS group vs. 13 min (IQR 10–17.25 min) in the LUCAS group (p = 0.07). CPR by witness was provided in 70.15% of patients in the non-LUCAS group vs. 73.61% patients in the LUCAS group (p = 0.59). We observed shockable rhythm as the initial rhythm in 26.12% of patients in the non-LUCAS group vs. 19.44% of patients in the LUCAS group (p = 0.19). Defibrillation was provided by 33.58% of patients in the non-LUCAS group vs. 36.11% patients in the LUCAS group (p = 0.14).

CPR Characteristics and Results

We observed no difference in ROSC between groups: 30.6% in the non-LUCAS group vs. 25% in the LUCAS group (p = 0.35) (Table 2). There was no difference in ROSC between groups if the etiology of cardiac arrest was presumed to be cardiac: 31.25% in non-LUCAS group vs. 24.18% in LUCAS group (p = 0.31). In the subgroup of patients with ventricular fibrillation as the initial rhythm, there was no difference in ROSC between groups: 51.43% in the non-LUCAS group vs. 46.43% in the LUCAS group (p = 0.80). The ROSC in nonshockable rhythm was 28.57% in the non-LUCAS group vs. 18.97% in the LUCAS group (p = 0.16). The duration of CPR to ROSC was not different between groups: 14.41 ± 9.59 min in non-LUCAS group vs. 15.81 ± 9.6 min in the LUCAS group (p = 0.64). We observed significantly higher conversion from nonshockable to shockable rhythm in the LUCAS group: 20.70% compared to 10.10% in non-LUCAS group (p = 0.04) (Table 2).

Long-Term Outcomes

We report 30- and 180-day follow-up and obtained data on 85% of patients in both groups after ROSC. The 85% follow-up rate was due to poor patient identification after hospital admission. The 30-day survival rate was significantly lower (5.07%) in the LUCAS group vs. in

Table 1. Baseline Characteristics the Non-LUCAS Group vs. the LUCAS Group

Characteristic	Non-LUCAS	LUCAS	*p* Value
Age, years, median (IQR)	64 (54.5–72.5)	67 (58–77)	**0.03**
Men, n (%)	93/134 (69.40	93/144 (64.58)	0.44
Witnessed arrest, n (%)	86/134 (64.18)	114/144 (79.17)	**0.0074**
Time from arrest to CPR, min,* median (IQR)	15 (9.75–20)	13 (10–17.25)	0.142
CPR by witness, n (%)	94/134 (70.15)	106/144 (73.61)	0.59
Initial shockable rhythm, n (%)	35/134 (26.12)	28/144 (19.44)	0.19
Defibrillation, n (%)	45/134 (33.58)	52/144 (36.11)	0.70

CPR = cardiopulmonary resuscitation; IQR = interquartile range (25th to 75th percentile); LUCAS = Lund University Cardiopulmonary Assist System; Physio-Control Inc./Jolife AB, Lund, Sweden.
Bold values are significant.
* Time from cardiac arrest to advanced life support resuscitation by professional staff.

Table 2. Results Non-LUCAS vs. LUCAS Group: ROSC, Subgroups of Survivors, and 30-Day and 180-Day Outcomes

Variable	Non-LUCAS	LUCAS	*p* Value
ROSC, n (%)	41/134 (30.60)	36/144 (25)	0.35
Cardiac etiology of arrest, n (%)	80/134 (59.70)	91/144 (63.19)	0.62
Time of CPR, min, mean ± SD*	14.41 ± 9.6	15.81 ± 9.59	0.64
Survivors, cardiac etiology, n (%)	25/80 (31.25)	22/91 (24.18)	0.31
Survivors, nonshockable rhythm, n (%)	22/55 (28.57)	22/94 (18.97)	0.16
Survivors, ventricular fibrillation, n (%)	18/35 (51.43)	13/28 (46.43)	0.8013
Conversion for rhythm for defibrillation, n (%)†	10/99 (10.10)	24/116 (20.70)	**0.0396**
30-day survival, n (%)	21/128 (16.31)	7/138 (5.07)	**0.044**
180-day survival, n (%)	13/138 (9.42)	7/128 (5.45)	0.252
30-day survival of cardiac cases, n (%)	15/74 (20.27)	7/85 (8.26)	**0.038**
180-day survival of cardiac cases, n (%)	10/74 (13.51)	7/85 (8.26)	0.313

CPR = cardiopulmonary resuscitation; LUCAS = Lund University Cardiopulmonary Assist System; Physio-Control Inc./Jolife AB, Lund, Sweden; ROSC = return of spontaneous circulation.
Bold values are significant.
* Duration of CPR by professional staff.
† Conversion from nonshockable rhythm to shockable rhythm during CPR.

the non-LUCAS group (16.31%; $p = 0.04$). The 180-day survival rate was 5.45% in the LUCAS group vs. 9.42% in the non-LUCAS group ($p = 0.25$). The Kaplan-Meier curve is shown in Figure 2. Subgroup analysis of presumed cardiac etiology of cardiac arrest shows that the 30-day survival rate was 20.27% in the non-LUCAS group vs. 8.26% in the LUCAS group ($p = 0.04$). The 180-day survival rate was 13.51% in the non-LUCAS group vs. 8.26% in the LUCAS group ($p = 0.31$). Kaplan-Meier curve is shown in Figure 3.

DISCUSSION

Our study used observation data and CPR procedures without specific protocols except for mechanical chest compression. We noted considerably older patients with a lower rate of witnessed arrest in the non-LUCAS group. ROSC and presumed cardiac etiology were similar in both groups. The 30-day survival rate was significantly worse in the LUCAS group, but the 180-day outcomes were similar in both groups. The LUCAS group has significantly more conversions to shockable rhythm during CPR.

We reached ROSC by 30.6% in the non-LUCAS group vs. 25% in the LUCAS group without statistical significance. The LINC trial found that ROSC was reached 34.6% in the manual CPR group vs. 35.4% in the mechanical CPR group (14). The PARAMEDIC study found ROSC in 31% (manual CPR group) vs. 30% (mechanical CPR group) (15). A meta-analysis found no difference in ROSC between groups (12). Our results are consistent with the published evidence; we observed only a nonsignificant trend toward lower ROSC in the LUCAS group.

The PARAMEDIC and LINC studies have very similar baseline characteristics, but the median time from EMS call to arrival was 6.5 min (PARAMEDIC) vs. 13 min in our study. The worse effect might be related to prolonged arrival in nonurban regions vs. mixed regions. The LINC study also found that shockable rhythm

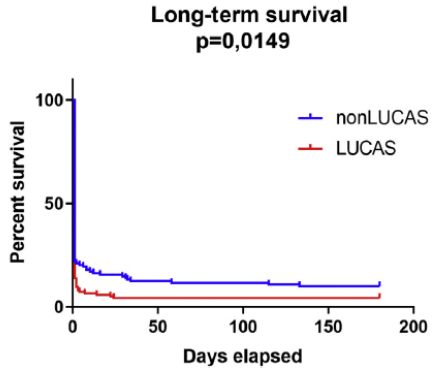


Figure 2. Long-term survival: LUCAS vs. nonLUCAS group.

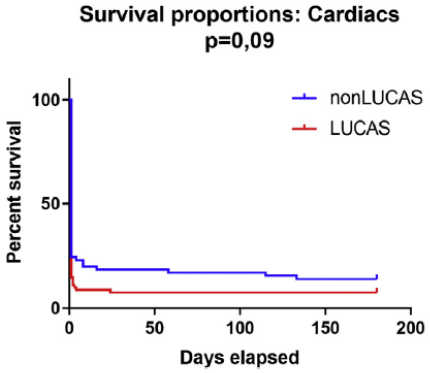


Figure 3. Long-term survival rate of cardiac etiology of the cardiac arrest: LUCAS vs. nonLUCAS group.

was the initial rhythm in 29% vs. 19.4% in our study. In the mechanical group, a shockable rhythm is related to better outcomes. The 30-day survival rate was 16.3% in the non-LUCAS group vs. 5.07% in the LUCAS group ($p = 0.044$).

The LINC study monitored 30-day survival rate as 8.5% in the manual group vs. 8.6% in the mechanical group. The PARAMEDIC study's rates were 7% and 6% for manual and mechanical groups, respectively. The 180-day survival rate was 9.42% in the non-LUCAS group vs. 5.45% in the LUCAS group (without statistical significance). The LINC study was 180 days of outcomes (8.1% in manual vs. 8.5 in mechanical group). The PARAMEDIC study was 3 months and 12 months of outcomes, with similar survival rates of about 6% in all groups. We observed better 30-day outcomes in the noninterventional branch. This was not seen in other studies and has not been confirmed in 180-day outcomes.

We found no differences in baseline characteristics and CPR markers in the manual non-LUCAS group compared with the LINC and PARAMEDIC trials, although our 30-day survival rate was higher (only bystander CPR was higher in our study, 70.15% vs. 57% in LINC trial and 43% in PARAMEDIC trial). One possible explanation might be that trauma occurred during CPR. We can speculate that the short-term outcome suggests more influence on survival rate in CPR-related trauma; long-term survival is related more to the neurological conditions of the patients; however, current data are not sufficient to confirm this hypothesis. The value of long-term survival rates in the LINC and PARAMEDIC trials are very similar to outcome with good neurological outcome (CPC) (1,2).

There is likely more trauma related to mechanical chest compressions than manual chest compressions. Trauma can be life-threatening itself or it can lead to injury when combined with medical procedures (antithrombotic and anticoagulation therapy). This can possibly lead to fatal injuries. A Swedish study focused on trauma related to mechanical compression and was a subanalysis in the LINC study. According to autopsy reports, mechanical CPR was related to significantly more CPR-related injuries, but CPR-related injury was not considered the cause of death (17). However, that study was influenced by limited autopsies in Sweden per law (only 222 autopsies were included). The cause of death was subjective based on pathologist opinion without any objective evaluation. Two small observatory studies found high evidence of skeletal injuries with low evidence of life-threatening injuries (18,19). In a randomized noninferiority study, LUCAS did not cause significantly more serious or life-threatening visceral damage than manual compressions (20). This study included in-hospital and out-of-hospital arrests together (with different time of CPR) and evaluation of injuries was provided by autopsies or computed tomography scan or clinical course by survivors. These different methods could bring potential confounding factors, and the number of injuries was extremely low compared to other data. Classification of seriousness of damage was not associated with any previous methodology of injuries and their relationships to clinical course are unclear. All fatal damages were associated with mechanical compression (3). In addition, case reports suggest that mechanical CPR can be ineffective for left ventricle compression and could lead to injury of the right ventricle after transesophageal echocardiography (21). We speculate that anatomic differences in the human thorax in combination with fixed compression by the device could lead to variations in compression and injury. It is also supported also by a relatively recent study (22) in which CPR during extracorporeal life support was monitored with transesophageal echocardiography. LUCAS 2 was used in 79% of patients and left ventricular outflow tract (LVOT) opening during CPR was associated with the probability of successful resuscitation. LVOT opening during CPR was present in 100% of successfully resuscitated patients and only in 8% of patients without ROSC ($p = 0.0002$). It is expected that LVOT obstruction should be a side effect of CPR and it could be related to the position of the piston of LUCAS 2 and anatomic and functional substrates. The study does not compare influence of manual and mechanical compression on LVOT obstruction, but data suggest that ineffective mechanical compression could be an explanation for the nonbeneficial results of mechanical CPR.

Limitations

Our study has several limitations. First, it was restricted to one region and therefore the study population size is smaller than in the large randomized trials. The 85% follow-up rate was due to poor patient identification after hospital admission and represents another potential bias. In addition, this was an observational trial without randomization, and it was designed to reflect a real-life situation. The quality of CPR was not monitored in our study.

CONCLUSIONS

The use of automated chest compressions with LUCAS was not associated with improvement of survival rate in OHCA. We also found significantly higher 30-day mortality rates in the LUCAS-treated patients by regional nonurban EMS and similar 180-day mortality in both groups. The results were consistent in the presumed

cardiac cases, as well as in the noncardiac etiology. We observed a significantly higher conversion to shockable rhythm in the LUCAS group.

REFERENCES

1. Berdowski J, Berg RA, Tijssen JG, Koster RW. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: systematic review of 67 prospective studies. Resuscitation 2010;81:1479–87.
2. 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.
3. Grasner JT, Bossaert L. Epidemiology and management of cardiac arrest: what registries are revealing. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2013;27:293–306.
4. Meaney PA, Bobrow BJ, Mancini ME, et al. Cardiopulmonary resuscitation quality: improving cardiac resuscitation outcomes both inside and outside the hospital: a consensus statement from the American Heart Association. Circulation 2013;128:417–35.
5. Kramer-Johansen J, Myklebust H, Wik L, et al. Quality of out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation with real time automated feedback: a prospective interventional study. Resuscitation 2006; 71:283–92.
6. Edelson DP, Abella BS, Kramer-Johansen J, et al. Effects of compression depth and preshock pauses predict defibrillation failure during cardiac arrest. Resuscitation 2006;71:137–45.
7. Abella BS, Sandbo N, Vassilatos P, et al. Chest compression rates during cardiopulmonary resuscitation are suboptimal: a prospective study during in-hospital cardiac arrest. Circulation 2005; 111:428–34.
8. Zuercher M, Hilwig RW, Ranger-Moore J, et al. Leaning during chest compressions impairs cardiac output and left ventricular myocardial blood flow in piglet cardiac arrest. Crit Care Med 2010;38:1141–6.
9. Christenson J, Andrusiek D, Everson-Stewart S, et al. Chest compression fraction determines survival in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. Circulation 2009;120:1241–7.
10. Perkins GD, Lockey AS. Defibrillation-safety versus efficacy. Resuscitation 2008;79:1–3.
11. Debaty G, Segal N, Matsuura T, et al. Hemodynamic improvement of a LUCAS 2 automated device by addition of an impedance threshold device in a pig model of cardiac arrest. Resuscitation 2015;95:202–22.
12. Gates S, Smith JL, Ong GJ, Brace SJ, Perkins GD. Effectiveness of the LUCAS device for mechanical chest compression after cardiac arrest: systematic review of experimental, observational and animal studies. Heart 2012;98:908–13.
13. Putzer G, Braun P, Zimmermann A, et al. LUCAS compared to manual cardiopulmonary resuscitation is more effective during helicopter rescue-a prospective, randomised, cross-over manikin study. Am J Emerg Med 2013;31:384–9.
14. Rubertsson S, Lindgren E, Smekal D, et al. Mechanical chest compression and simultaneous defibrillation vs conventional cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest. JAMA 2014;311:53–61.
15. Perkins D, Lall R, Quinn T, et al. Mechanical versus manual chest compression for out-of-hospital cardiac arrest (PARAMEDIC): a pragmatic, cluster randomised trial. Lancet 2015;385(9972): 947–55.
16. Nolan JP, Soar J, Zideman DA, et al., on behalf of the European Resuscitation Council Guidelines Writing Group. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 1. Executive summary. Resuscitation 2010;81:1219–76.
17. Smekal D, Lingren E, Sandler H, Johansson J, Rubertsson S. CPR-related injuries after manual or mechanical chest compressions with KUCAS device: a multicentre study of victim after unsuccessful resuscitation. Resuscitation 2014;85:1708–12.
18. Pinto DC, Haden-Pinneri K, Love JC. Manual and automated cardiopulmonary resuscitation: a comparison of associated injury patterns. J Forensic Sci 2013;58:904–9.
19. Lardi C, Egger C, Larribau R, Niquille M, Mangin P, Fracasso T. Traumatic injuries after mechanical cardiopulmonary resuscitation (LUCAS2): a forensic autopsy study. Int J Legal Med 2015;129: 1035–42.
20. Koster RW, Beenen LF, Boom E, et al. Safety of mechanical chest compression devices AutoPulse and LUCAS in cardiac arrest: a randomized clinical trial for non-inferiority. Eur Heart J 2017;38: 300613.
21. Giraud R, Siegenthaler N, Schlusser O, et al. The LUCAS 2 chest compression device is not always efficient: an echographic confirmation. Ann Emerg Med 2015;65:23–6.
22. Catena E, Ottolina D, Fossali T, et al. Association between left ventricular outflow tract opening and successful resuscitation after cardiac arrest. Resuscitation 2019;138:8–14.

IV.2. The comparison of cardiopulmonary resuscitation-related trauma: Mechanical versus manual chest compressions

Druhá práce tematicky navazuje na práci první a zabývá se otázkou poranění vzniklých v souvislosti s resuscitací, respektive porovnání vlivu mechanizované a manuální srdeční masáže na vznik poranění v souvislosti s resuscitací a na jejich možné působení na přežívání pacientů. Cílem práce bylo zjistit, zda mechanizovaná srdeční masáž vede k četnějším a závažnějším poraněním než masáž manuální.

Jedná se o multicentrickou retrospektivní studii, do níž byli zařazeni všichni pacienti zemřelí v průběhu resuscitace při mimonemocniční zástavě oběhu, vyjma těch, jejichž základním mechanismem při úmrtí bylo trauma. Výsledky vycházely z analýzy pitevních protokolů a pro objektivizaci dat a stanovení rozsahu a závažnosti poranění jsme použili Abbreviated Injury scale (AIS) a New Injury severity score (NISS).

Celkem bylo v průběhu let 2016–2018 do studie zařazeno 630 pacientů, z čehož 559 bylo resuscitováno manuálně a 64 mechanizovaně. Mezi oběma skupinami nebyl v základní charakteristice rozdíl vyjma délky resuscitace (medián [IQR 25–75] min : 30 [20–33] v manuální skupině vs. 31 [18.8–56.3] v mechanizované skupině, p = 0.0005) a věku pacientů (medián [IQR 25–75] let: 67 [56–75] v manuální vs. 64 [49–70] v mechanizované, p = 0.0067). Nebyl nalezen významný statistický rozdíl co do četnosti a závažnosti poranění mezi oběma skupinami. Mezi jednotlivými poraněními bylo pouze poranění perikardu významně četnější v mechanizované skupině. Jako nezávislé prediktivní faktory vzniku traumatu při KPR byly v multivariantní analýze identifikovány věk a laická resuscitace.

V naší práci tedy nebyl prokázán vyšší výskyt poranění co do četnosti a významnosti při porovnání mechanizované a manuální srdeční masáže. Nelze tedy tvrdit, že neúspěch mechanizované masáže v klinických pokusech je způsoben poraněními jím způsobené. Nicméně u poranění parenchymatózních orgánů byl zřejmý trend v neprospěch mechanizované masáže. Je tedy možné, že například v kombinaci s protidestičkovými léky mohou mít poranění vážnější následky a tím ovlivnit 30denní mortalitu ve skupině LUCAS, jak bylo uvedeno v předchozím článku, ovšem přímý důkaz pro toto tvrzení chybí.

Forensic Science International 323 (2021) 110812

Contents lists available at ScienceDirect

Forensic Science International

journal homepage: www.elsevier.com/locate/forsciint

The comparison of cardiopulmonary resuscitation-related trauma: Mechanical versus manual chest compressions

J. Karasek[a,c,*], A. Blankova[b], A. Doubková[c], T. Pitasova[c], D. Nahalka[c], T. Bartes[c], J. Hladik[d], T. Adamek[b], T. Jirasek[b], R. Polasek[a], P. Ostadal[e]

[a] Hospital Liberec, Cardiology, Liberec, Czech Republic
[b] Hospital Liberec, PATOS Centrum, Liberec, Czech Republic
[c] Third Medical Faculty, Charles University, Prague, Czech Republic
[d] University Hospital Kralovske Vinohrady, Department of Forensic Medicine, Prague, Czech Republic
[e] Hospital Na Homolce, Cardiology, Prague, Czech Republic

ARTICLE INFO

Article history:
Received 6 December 2020
Received in revised form 20 April 2021
Accepted 22 April 2021
Available online 30 April 2021

Keywords:
Resuscitation
Autopsy
Mechanical chest device
CPR related trauma

ABSTRACT

Introduction: Aim:: To compare injuries after cardiopulmonary resuscitation (CPR) caused by manual or mechanical chest compressions in resuscitated patients with non-traumatic cardiac arrest.
Methods: This retrospective, multicenter study was based on autopsy reports of patients who died after CPR; individuals with a traumatic cause(s) of cardiac arrest were excluded. Patients were divided into two CPR groups: mechanical and manual. The Abbreviated Injury Scale was used to objectively evaluate the most serious injuries and the New Injury Scale Score was used to summarize all injuries.
Results: Of 704 patients, data from 630 individuals were analyzed after exclusion of those with trauma-related cardiac arrest. Manual CPR was performed in 559 patients and mechanical in 64 subjects. There were no differences in sex, bystander CPR, or etiology of cardiac arrest between the two groups, however, mechanical CPR was significantly longer (X vs. Y, p = 0.0005) and patients in this group were younger (X vs. Y, p = 0.0067). No differences were found in the incidence of CPR-related injuries between the groups. The median number of the most serious injury (according to Abbreviated Injury Scale) was 3, which was not statistically different; the median number of injuries according to the New Injury Severity Score was 13 in both groups (low probability of fatal injury). Type of injuries were also similar with the exception of pericardial damage that was more prevalent in mechanical CPR group. Only age and bystander CPR were found to be independently associated with the autopsy-documented trauma.
Conclusion: Our results suggest that mechanical chest compressions do not increase the incidence and severity of CPR-related injury in comparison with manual methods despite significantly longer CPR duration.

© 2021 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

In Europe, out-of-hospital cardiac arrest occurs at a rate of 55–113 per 100,000 inhabitants per year. Although return of spontaneous circulation (ROSC) is achieved in 40–50% of patients, only approximately 15% are discharged with a favourable neurological status [1–3]. The quality of cardiopulmonary resuscitation (CPR) is critical to improving survival rates with favorable neurological function [4].

The Lund University Cardiopulmonary Assist System (LUCAS; Physio-Control Inc./Jolife AB, Lund, Sweden, a piston system with antero-posterior chest compression) was introduced to clinical practice in 2002. Initial studies focused mainly on experimental and animal models. Results from porcine models suggested that LUCAS significantly reduced intrathoracic pressure and improved coronary and cerebral perfusion pressures [5]. However, human studies have not yet demonstrated an advantage in ROSC or survival [6]. Two randomised trials compared the effect of mechanical and manual chest compressions on ROSC and survival rate. The LUCAS in Cardiac Arrest (LINC) study reported no difference in 4 h survival and 6-month good neurological outcomes in the mechanical CPR versus the manual CPR groups [7]. The Prehospital Randomised Assessment of a Mechanical Compression Device in Out-of-hospital Cardiac

* Correspondence to: Department of Cardiology, Regional Hospital Liberec, Liberec 460 01, Czech Republic.
E-mail address: jiri.karasek@nemlib.cz (J. Karasek).

https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2021.110812
0379-0738/© 2021 Elsevier B.V. All rights reserved.

Arrest (PARAMEDIC) trial demonstrated no difference in 30-day survival and lower favorable neurological outcomes (CPC 1,2) in the LUCAS group [8]. Randomised trial with AutoPulse (Zoll Medical Corporation, Chlemsford, MA, circumferential compression band) referred no difference in 4 h survival, but trend to lower 30-days survival and lower favorable neurological outcome in AutoPulse group [22].

Also based on these results, current guidelines for CPR suggest automated chest compression devices like a reasonable alternative to high-quality compressions in situations where sustained high-quality manual chest compressions are impractical or compromise provider safety [9]. In a previous study, we found significantly higher 30-day mortality rates in LUCAS patients treated by regional, non-urban emergency medical services and similar 180-day mortality rates in both groups [10]. One likely explanation for this observation is the increased trauma rate often associated with mechanical compared with manual chest compressions. Trauma can be life-threatening itself and/or can lead to injury when combined with medical interventions such as antithrombotic and anticoagulation therapy, which can possibly lead to fatal injuries in survivors. Traumatic injuries have been investigated in a few previous smaller studies using different methods and evidence of trauma, and without objective measures of injury severity [17–19]. The aim of our study was, therefore, to compare the autopsy-documented CPR-related injuries in patients with mechanical chest compressions and manual CPR.

2. Methods

The present retrospective study was perfomed at two forensic medical centres (Regional Hospital Liberec and University Hospital Kralovske Vinohardy, Prague, Czech Republic) using data collected between 2016 and 2018. In total, 704 adult patients (> 18 years of age), who experienced sudden cardiac death (SCD), unsuccessful mechanical or manual CPR, and ultimately underwent autopsy, were included. According to the law, after sudden death, all patients who are resuscitated are referred for autopsy in the department of forensic medicine. Given the retrospective nature of the study and the use of anonymized data, requirements for informed consent were waived by the ethics board. However, the study was registered with the local ethics board of the regional hospital. Patients nor the public were not involved in the design, conduct, reporting, or dissemination of this research.

An electronic case report form (eCRF) was created using catalogued descriptions of unique injuries to individual organs. All injuries to CPR-relevant areas, except those possibly caused by other trauma, were included in the analysis.

For objective assessment, the Abbreviated Injury Scale (AIS) score and New Injury Severity Score (NISS) were used. The AIS is an anatomical-based coding system developed by the Association for the Advancement of Automotive Medicine to describe and classify the severity of injury, [11,12] and is one of the most common anatomical scales used to assess traumatic injuries [13].

(for example- 441411.3 means: 4-thorax, 4-lungs, 4-contusion, 11-bilateral focal, 3-seriousness). The AIS is a measurement tool used to score single injuries on a scale of 1–6 as follows: 1, minor (probability of death, 0%); 2, moderate (probability of death, 1–2%); 3, serious (probability of death, 8–10%); 4, severe (probability of death, 5–50%); 5, critical (probability of death, 5–50%); and 6, maximum (probability of death, 100%). The NISS is simply a square of the three most severe injuries (AIS values), regardless of body region injured [14] and is more predictive of survival than the older Injury Severity Score (ISS), which describes only squares of the highest AIS score [15,16]. Injury is scored on the NISS as follows: minor (1–3); moderate (4–8); serious (9–15); severe (16–24); and critical (24–75).

Data recorded in the eCRFs were analysed using Prism version 7 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA). Categorical variables are expressed as absolute values and percentages, and were compared using the chi-quadrat test or Fisher's exact test. Continuous variables are expressed as mean ± standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR [i.e., 25th–75th percentile]) for data that were non-normally distributed. Data were tested for normal distribution using the Shapiro-Wilk test.

Continuous variables were compared using the Student's two-choice unpaired *t*-test. Differences with $p<0.05$ were considered to be statistically significant.

Descriptive statistical analysis was performed to assess the relationship between variables. Stepwise logistic regression was used to identify variables that were independently associated with trauma. In the regression model, the dependent variable was evidence of patient trauma was the dependent variable. A $p < 0.05$ was considered to be statistically significant. As part of the analysis, variables that were associated with trauma were entered into a stepwise logistic regression model. These included sex, age, duration of CPR, bystander CPR, mechanical CPR and LUCAS II device CPR. The a priori α level was 0.05. Data management and logistic regression analysis were performed using MedCalc software (Ostend, Belgium).

3. Results

3.1. Baseline characteristics

A total of 704 adult patients (> 18 years of age) who experienced SCD and died during CPR at two centers of forensic medicine between 2016 and 2018 were enrolled. Seventy-four patients with a traumatic etiology of cardiac arrest were excluded. Autopsy results from 630 patients were ultimately analysed, with manual CPR performed on 559 (88.7%; manual group), and 64 (10.2%) were resuscitated using a mechanical chest compression device (mechanical group), of whom 44 (7%) were resuscitated using the LUCAS II device and 20 (3.2%) with AutoPulse. There were no sex differences between the groups (405 men [72.5%] versus 44 men [68.8%]; p = 0.56). However, there were significant differences in age: median 67 years (IQR 56–75) in the manual group versus 64 years (IQR 49–70) in the mechanical group (p = 0.0067). Bystander CPR was performed in 354 (63.3%) in the manual group vs. 33 (51.5%) in the mechanical group (p = 0.08), and median bystander CPR duration in the manual group was 10 min (IQR 6.25–12 min) versus 10 min (IQR 5–15 min) in the mechanical group (p = 0.96). The median duration of total CPR was significantly shorter in the manual group (30 min [IQR 20–33 min]) versus 31 min (IQR 18.8–56.3 min) in the mechanical group (p = 0.0005). There was no difference in cardiac aetiology of death: 438 (78.4%) in the manual group versus 52 (81.3%) in the mechanical group (p = 0.75); and no differences in asphyxia-related aetiology of death (54 [9.7%] in the manual group versus 6 [9.4%] in the mechanical group) (p = 0.99). Results are summarized in Table 1.

3.2. Organ injuries

Seventy-six (13.6%) patients in the manual group exhibited no evidence of trauma versus 8 (12.5%) in the mechanical group (p = 0.99). A total of 483 (86.4%) injuries were observed in the manual group and 56 (87.5%) in the mechanical group (p > 0.99). The most frequent injuries were skeletal with 478 (85.5%) in the manual group versus 56 (87.5%) in mechanical group (p = 0.85). Visceral injuries were sustained by 172 (27.3%) decendents in the manual group and 25 (39.1%) in the mechanical group (p = 0.2). Heart injuries were evident in 25 (4.5%) in the manual group versus 3 (4.7%) in mechanical group (p = 0.99). Lung injuries were noted in 45 (8.1%) in the manual group versus 8 (12.5%) in the mechanical group (p = 0.24). Pericardial injuries were present in 25 (4.5%) patients in

Table 1
Demographic information and event characteristics (n = 630).

Characteristic	CPR group		P
	Manual	Mechanical	
Patients	559 (88.7)	64 (10.2)	NS
Male sex	405 (72.5)	44 (68.8)	0.56
Age, years median (IQR)	67 (56–75)	64 (49–70)	0.0067
Bystander CPR	354 (63.3)	33 (51.5)	0.08
Bystander CPR, Duration, min, Median (IQR)	10 (6.25–12)	10 (5–15)	0.99
CPR duration, min, median (IQR)	30 (20–33)	31 (18.8–56.3)	0.0005
Cardiac etiology	438 (78.4)	52 (81.3)	0.75
Asphyxia-related etiology	54 (9.7)	6 (9.4)	0.99
Other etiology	64 (12)	6 (9.4)	0.83

Data presented as n (%) unless otherwise indicated. CPR, cardiopulmonary resuscitation; IQR, interquartile range (i.e., 25th-75th percentile) NS, not statistically significant.

Table 2
Frequency of injury in individual organs.

Organ	CPR group		P
	Manual	Mechanical	
Total	483 (86.4)	56 (87.5)	0.99
Visceral	172 (27.3)	25 (39.1)	0.2
Heart	25 (4.5)	3 (4.7)	0.99
Lung	45 (8.1)	8 (12.5)	0.24
Pericardium	25 (4.5)	6 (9.4)	0.12
Pleura	53 (5.9)	5 (7.8)	0.82
Skeletal	478 (85.5)	56 (87.5)	0.85
Liver	15 (2.7)	1 (1.6)	0.99
Spleen	9 (1.6)	2 (3.1)	0.31
NISS, median (IQR)	13 (9–13)	13 (9–13)	0.28
AIS, median (IQR)	3 (3–3)	3 (3–3)	0.7

Data presented as n (%) unless otherwise indicated. AIS, Abbreviated injury score; CPR, cardiopulmonary resuscitation; IQR, interquartile range (i.e., 25th–75th percentile); NISS, New Injury Severity Score.

Table 3
Lesions of individual organs.

Organ	CPR group		P
	Manual	Mechanical	
Heart laceration	8 (1.4)	2 (3.1)	0.27
Heart contusion	7 (1.3)	3 (4.7)	0.07
Pericardium laceration	8 (1.4)	2 (3.1)	0.27
Pericardium contusion	15 (2.7)	1 (1.6)	0.99
Hemopericardium	14 (2.5)	2 (3.1)	0.68
Lung contusion	37 (6.6)	6 (9.4)	0.43
Haemothorax	10 (1.8)	3 (4.7)	0.14
Large vessels damage	2 (0.4)	0 (0)	0.99
Haemoperitoneum	3 (0.5)	0 (0)	0.99
Liver laceration	9 (1.6)	0 (0)	0.61
Liver contusion	5 (0.9)	1 (1.6)	0.48
Spleen laceration	1 (0.18)	0 (0)	0.99
Spleen contusion	5 (0.9)	2 (3.1)	0.16

Data presented as n (%) unless otherwise indicated.

the manual group versus 6 (9.4%) in the mechanical group (p = 0.12), and a significantly higher proportion if they were resuscitated with LUCAS (4 [9.1%]) (p = 0.02). Pleural injuries were observed in 53 (5.9%) in the manual group versus 5 (7.8%) in the mechanical group (p = 0.82). Liver injury was observed in 15 (2.7%) in the manual group versus 1 (1.6%) in the mechanical group (p = 0.31). Injury to the spleen was evident in 9 (1.6%) in the manual group versus 2 (3.1%) in the mechanical group (p = 0.31). Median NISS scores were similar in all groups: 13 (IQR 9–13) in the manual group versus 13 (IQR 9–13) in the mechanical group (p = 0.28) and 13 (9–17). Furthermore, there were no differences in median AIS scores among all groups: 3 (IQR 3–3) in the manual group versus 3 (IQR 3–3) in the mechanical group (p = 0.7) and 3 (IQR 3–3). These results are summarized in Table 2. There were no differences in lesions in individual organs, only heart contusions were marginally more frequent in the mechanical group. Lesions are summarized in Table 3.

Table 4
Fractures of skeletal parts.

Fracture	CPR group		P
	Manual	Mechanical	
Ribs, n (%)	478 (85.5)	56 (87.5)	0.85
Number of fractured Ribs, median (IQR)	10 (5–12)	10 (5.5–13)	0.61
Sternum, n (%)	346 (61.9)	46 (71.9)	0.13
Thoracic vertebrae, n (%)	3 (0.5)	0 (0)	0.99

CPR, cardiopulmonary resuscitation; IQR, interquartile range (i.e., 25th–75th percentile).

3.3. Skeletal injuries

Injuries to the bones comprising the thorax were observed in 85.5% of bodies in the manual group versus 87.5% in the mechanical group, all of which were any type of rib fractures. The median number of rib fractures was 10 per decedent (IQR 5–12) in the manual group versus 10 (IQR 5.5–13) in the mechanical group (p = 0.61). Sternal fractures were observed in 346 (61.9%) of decedents in the manual group (probably extensive compression power used by survivors on slight bodies) versus 46 (71.9%) in the mechanical group (p = 0.13). Thoracic vertebra fractures were evident in 3 (0.5%) patients in the manual group versus 0 (0%) in the mechanical group (p = 0.99). These results are summarized in Table 4.

3.4. LUCAS 2 versus AutoPulse

Forty-four (7%) patients were resuscitated using LUCAS; there were no differences in any characteristics between the manual group and mechanical/LUCAS groups. However, the number of pericardial injuries was significantly higher in the LUCAS compared with the manual group (paragraph organ injuries). Twenty (3.2%) patients were resuscitated using AutoPulse (Zoll Medical, Chelmsford, MA, USA); there were no differences in any characteristics between the manual and mechanical/AutoPulse groups. There were no differences in any characteristics between the LUCAS and AutoPulse groups, although the median duration of CPR was significantly shorter in the AutoPulse group (15 min [IQR 15–48 min) versus 40 min (IQR 30–69 min) in the LUCAS group (p = 0.0006). There were no liver or spleen injuries observed in the AutoPulse group. These results are summarized in Table 5.

Table 5
Frequency of injury in individual organs with mechanical chest devices compressions (Lucas vs. AutoPulse).

Organ	CPR group		p
	LUCAS	AutoPulse	
Heart	2 (4.5)	1 (5)	0.99
Lung	6 (13.6)	2 (10)	0.99
Pericardium	4 (9.1)	2 (10)	0.99
Pleura	5 (11.4)	1 (5)	0.66
Ribs	40 (91)	17 (85)	0.67
Sternum	32 (72.7)	14 (70)	0.99
Vertebrae	0 (0)	0 (0)	0.99
Liver	1(2.3)	0 (0)	0.99
Spleen	2 (4.6)	0 (0)	0.99
NISS, median (IQR)	13 (9–17)	13 (9–13)	0.52
AIS, median (IQR)	3 (3–3)	3 (3–3)	0.77

Data presented as n (%) unless otherwise indicated. AIS, Abbreviated injury score; NISS, New Injury Severity Score.

Table 6
Multivariate analysis: variables independently associated with trauma.

Demographic or event characteristic	Trauma evidence Odds ratio (95% CI)	p
Age, years	1.04 (1.03–1.06)	<0.0001
Bystander CPR	2.07 (1.11–3.85)	0.022

CPR, cardiopulmonary resuscitation.

3.5. Multivariate analysis

CPR-related trauma was evident in 447 (80%) in the manual group vs. 56 (87.5%) in the mechanical group (p = 0.18). The adjusted odds ratio (aOR) for factors associated with trauma was estimated using stepwise logistic regression. Only age and bystander CPR were found to be independently associated with trauma evidenced at autopsy (Table 6). Logistic regression analysis revealed no relationship between mechanical CPR and trauma in the study group: aOR 0.7008 (95% confidence interval [CI] 0.2249–2.1834; p = 0.54) for the mechanical group.

4. Discussion

The major observation of our study is the similar incidence and severity of CPR-related injuries between manual and mechanical chest compressions. Moreover, only age and bystander CPR have been found to be independently associated with autopsy-documented CPR-related trauma.

Subanalysis of the LINC study [17] focused on trauma associated with mechanical compression: mechanical CPR was associated with significantly more CPR-related injuries; however, CPR-related injury was not considered to be the cause of death. It was related with significant higher incidence of ribs fractures in mechanical group. Our data suggest no differences in total injuries (manual/mechanical, 80%/87.5% in our study versus 75.9%/91.4% in a LINC substudy) or rib (s) fractures (manual/mechanical, 85.5%/87.5% in our study versus 64.6%/78.8% in the Swedish study); however, the median incidence of fractures and median number of fractured ribs was higher in our study (manual/mechanical, 10/10 ribs in our study versus 7/6 ribs in the Swedish study).

Additionally, the incidence of sternal fracture(s) was higher in our study (manual/mechanical: 61.9%/71.9% in our study vs. 54.2%/58.3% in the Swedish study). The number of other injuries was very low in both studies. Demographic comparison of both studies, including CPR duration and bystander CPR, yielded similar results. We speculate that the Swedish study was influenced by a limited number of autopsies according to law (only 222 autopsies were included). The cause of death was subjectively based on pathologist opinion in the absence of objective evaluation; however, the Swedish study was prospectively designed, while our investigation was designed as a retrospective observational study. Our study population was resuscitated according to the guidelines published in 2015, while those in the Swedish study were resuscitated according to those in 2005; therefore, different approaches in CPR may also partly explain a higher incidence of rib and sternal fractures in our study. Furthermore, two small observational studies reported high evidence of skeletal injuries with significantly higher occurrence in mechanical resuscitation and low evidence of life-threatening injuries [18,19]. In a randomized non-inferiority study, the LUCAS and AutoPulse systems did not cause significantly more serious or life-threatening visceral damage than manual compression. However, for the AutoPulse system, the possibility of significantly more serious or life-threatening visceral damage than manual compression cannot be excluded [20]. This study included both in- and out-of-hospital arrests, and evaluation of injuries was performed using data from autopsies, CT, or the clinical course of survivors.

These different methods could introduce potential confounding factors; moreover, the number of injuries was extremely low compared to other data. More than one-half of the patients experienced in-hospital cardiac arrest with significantly shorter time to start device after manual initiation compared to those after out-of-hospital cardiac arrest. Serious damage is not comparable with previous studies; however, evidence of skeletal damage is surprisingly low (only 50–60% of patients), sternal fractures even only approximately 3–6%. This could be explained by the different methods of trauma evaluation and different times in the use of mechanical devices for in- or out-of-hospital arrests. In our study, only deceased subjects were included and it can be assumed in this group the incidence of CPR-related injuries can be higher in comparison with the unselected population of resuscitated subjects period. Moreover, classification of the severity of damage was not associated with any previous methodology of injuries and their relationship with clinical course are unclear. AutoPulse-related injuries were examined in the above-mentioned randomised study and in one retrospective cohort study. In the randomised trial, AutoPulse resulted in serious/life threatening damage in 11.7% of cases, compared with 7.4% in the LUCAS group and 6.3% in the manual group. Rate differences between AutoPulse-manual (+5.3% [95% CI −2.2% to 12.8%]) and in non-inferiority study serious/life-threatening damage cannot be overlooked. The incidence of rib and sternal fractures was similar in all groups. If we use a similar methodology, we would observe 15% serious/life threatening damages in the AutoPulse group compared with 11.7% in that study. In our study, skeletal injury in the AutoPulse group was observed in 85% of patients (sternal fractures in 60%; mean number of fractured ribs, 9.7 ± 5.8) compared with 55% in a randomized trial (sternal fractures in 2.9%; mean number of fractured ribs, 8 ± 4). Differences in skeletal damage and sternal fractures could be explained by the different methodologies (mainly CT in the randomized trial vs. autopsy in our study). Intrahospital cardiac arrest accounted for approximately 50% of cases in the randomised trial (shorter and professionally administered manual CPR); our study only included patients who died during CPR and had only 20 patients resuscitated using AutoPulse. In a retrospective study, post-mortem CT was performed for patients who experienced out-of-hospital cardiac arrest [23]. The number of fractured ribs was similar to our data, and the percentage of sternal fractures was lower (9% versus 60% in our study). Posterior rib fractures (not evaluated in our study) and abdominal injuries in the AutoPulse group were significantly more frequent compared with the manual group. We observed no abdominal injuries in the AutoPulse group; however, in our study, we evaluated hemoperitoneum and retroperitoneal hemorrhage using CT. Differences could also be explained by the age and ethnicity of the patients (older than in our study and Asians with typical lower body mass index), smaller number of bystander CPR and longer CPR duration in this study. Additionally, manual CPR was administered according to two CPR guidelines (2010 and 2015), and the evaluation method was post-mortem CT versus autopsy in our study. In addition, previous case reports suggest that mechanical CPR can be ineffective for left ventricle compression and could lead to injury of the right ventricle after transesophageal echocardiography [21]. We speculate that anatomical differences in the human thorax, in combination with fixed compression by the device, could lead to variations in compression and injury.

The median AIS was 3 in both groups. In a recent study examining 3033 blunt chest wall injuries, [24] the median AIS was 3 and hospital mortality in those with an AIS of 3 was 7.6%; 3.3% of patients exhibited an AIS of 4 (3% in our study), with 18.7% mortality. In this study, the median number of rib fractures was 4% and 23.2% of patients experienced sternal fractures compared to the median of fractured ribs 10% and 61.9% of sternal fractures in our study. Resuscitation was required in only 50 (1.6%) patients who experienced chest wall trauma. We expect, therefore, that in the group with an

AIS of 3, that the influence of resuscitation trauma on mortality was no greater than 7.6% and very low incidence of resuscitation (1.6%) for trauma, which may have led to potential bias in our study.

5. Limitations

Our study had several limitations. We included only deceased patients, and not survivors or those who died later during hospitalisation; autopsy report was the only method of investigation. The study was a retrospective analysis, and the number of patients in the mechanical group was smaller than that in the manual group. Moreover, patients in this group were significantly younger and the duration of mechanical resuscitations were significantly longer. We speculate that this was associated with physician decisions because these devices are used for perspective patients and, therefore, used on younger individuals and CPR duration is longer. Finally, the AIS and NISS scoring systems were generally created for trauma and are not specific for CPR-related trauma.

6. Conclusions

The incidence of severe CPR-related injuries according to autopsy reports was similar in comparison of manual versus mechanical CPR. The duration of mechanical CPR (i.e., LUCAS) was significantly longer and resulted in significantly more pericardial injuries but did not influence total injury severity. Our hypothesis—that there is likely more trauma associated with mechanical chest compression than manual chest compression—was not confirmed in this study.

CRediT authorship contribution statement

Jiri Karasek: Conceptualization, Methodology, Validation, Formal analysis, Investigation, Writing - original draft, Project administration. **Alzbeta Blankova:** Methodology, Validation, Investigation. **Alena Doubkova:** Investigation. **Tereza Pitasova:** Investigation. **Tomas Bartes:** Investigation. **David Nahalka:** Investigation. **Jiri Hladik:** Resources. **Tomas Adamek:** Conceptualization, Methodology, Resources. **Tomas Jirasek:** Conceptualization, Writing - review & editing. **Rostislav Polasek:** Writing - review & editing, Resources. **Petr Ostadal:** Conceptualization, Methodology, Writing - review & editing.

Conflicts of Interest

All authors have no conflict of interest with this study.

References

[1] J. Berdowski, R.A. Berg, J.G. Tijssen, R.W. Koster, Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: systematic review of 67 prospective studies, Resuscitation 81 (2010) 1479–1487.

[2] J.T. Grasner, J. Herlitz, R.W. Koster, F. Rosell-Ortiz, L. Stamatakis, L. Bossaert, Quality management in resuscitation – towards a European cardiac arrest registry (EuReCa), Resuscitation 82 (2011) 989–994.

[3] J.T. Grasner, L. Bossaert, Epidemiology and management of cardiac arrest: what registries are revealing, Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. 27 (2013) 293–306.

[4] P.A. Meaney, B.J. Bobrow, M.E. Mancini, J. Christenson, A.R. de Caen, F. Bhanji, B.S. Abella, M.E. Kleinman, D.P. Edelson, R.A. Berg, T.P. Aufderheide, V. Menon, M. Leary, Cardiopulmonary resuscitation quality: improving cardiac resuscitation outcomes both inside and outside the hospital: a consensus statement from the American Heart Association, Circulation 128 (2013) 417–435.

[5] J.P. Nolan, J. Soar, A. Cariou, T. Cronberg, V.R.M. Moulaert, C.D. Deakin, B.W. Bottiger, H. Friberg, K. Sunde, C. Sandroni, Hemodynamic improvement of a LUCAS 2 automated device by addition of an impedance threshold device in a pig model of cardiac arrest, Resuscitation 95 (2015) 202–222.

[6] S. Gates, J.L. Smith, G.J. Ong, S.J. Brace, G.D. Perkins, Effectiveness of the LUCAS device for mechanical chest compression after cardiac arrest: systematic review of experimental, observational and animal studies, Heart 98 (2012) 908–913.

[7] S. Rubertsson, E. Lindgren, D. Smekal, O. Östlund, J. Silfverstolpe, R.A. Lichtveld, R. Boomars, B. Ahlstedt, G. Skoog, R. Kastberg, D. Halliwell, M. Box, J. Herlitz, R. Karlsten, Mechanical chest compression and simultaneous defibrilation vs conventional cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest, JAMA 311 (2014) 53–61.

[8] G.D. Perkins, R. Lall, T. Quinn, C.D. Deakin, M.W. Cooke, J. Horton, S.E. Lamb, A.M. Slowther, M. Woollard, A. Carson, M. Smyth, R. Whitfield, A. Williams, H. Pocock, J.J. Black, J. Wright, K. Han, S. Gates, Mechanical versus manual chest compression for out-of-hospital cardiac arrest (PARAMEDIC): a pragmatic, cluster randomised trial, Lancet 385 (2015) 947–955.

[9] J. Soar, J.P. Nolan, B.W. Böttiger, et al., Adult advanced life support section collaborators. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2015: section 3, Adult Adv. Life Support. Resusc. 95 (2015) 100–147.

[10] J. Karasek, P. Ostadal, F. Klein, A. Rechova, J. Seiner, M. Strycek, R. Polasek, P. Widimsky, LUCAS II device for cardiopulmonary resuscitation in a non-selective out-of-hospital cardiac arrest population leads to worse 30-day survival rate than manual chest compressions, J. Emerg. Med. 59 (2020) 673–679.

[11] T.A. Gennarelli, E. Wodzin, AIS 2005: a contemporary injury scale, Injury 37 (2006) 1083–1091.

[12] M.M. Lesko, M. Woodford, L. White, S.J. O'Brien, C. Childs, F.E. Lecky, Using abbreviated injury scale (AIS) codes to classify computed tomography (CT) features in the Marshall system, BMC Med. Res. Methodol. 10 (2010) 72.

[13] A.B. Peitzman, M. Rhodes, C.W. Schwab, D.M. Yealy, T.C. Fabian, The Trauma Manual. Hagerstown, Lippincott Williams & Wilkins, MD, 2002, pp. 29–30 ISBN 0-7817-2641-7.

[14] A. Lavoie, L. Moore, N. LeSage, M. Liberman, J.S. Sampalis, The new injury severity score: a more accurate predictor of in-hospital mortality than the injury severity score, J. Trauma 56 (2004) 1312–1320.

[15] T. Osler, S. Baker, W. Long, A modification of the injury severity score that both improves accuracy and simplifies scoring, J. Trauma 41 (1997) 922–926.

[16] F.D. Brenneman, B.R. Boulanger, B.A. Mclellan, D.A. Redelmeier, Measuring injury severity: time for change? J. Trauma 44 (1998) 580–582.

[17] D. Smekal, E. Lingren, H. Sandler, J. Johansson, S. Rubertsson, CPR-related injuries after manual or mechanical chest compressions with LUCAS device: a multicentre study of victim after unsuccessful resuscitation, Resuscitation 85 (2014) 1708–1712.

[18] D.C. Pinto, K. Haden-Pinneri, J.C. Love, Manual and automated cardiopulmonary resuscitation (CPR): a comparison of associated injury patterns, J. Forensic Sci. 58 (2013) 904–909.

[19] C. Lardi, C. Egger, R. Larribau, M. Niquille, P. Mangin, T. Fracasso, Traumatic injuries after mechanical cardiopulmonary resuscitation (LUCAS2): a forensic autopsy study, Int. J. Leg. Med. 129 (2015) 1035–1042.

[20] R.W. Koster, L.F. Beenen, E.B. van der Boom, A.M. Spijkerboer, R. Tepaske, A.C. van der Wal, S.G. Beesems, J.G. Tijssen, Safety of mechanical chest compression devices AutoPulse and LUCAS in cardiac arrest: a randomized clinical trial for non-inferiority, Eur. Heart J. 38 (2017) 3006–3013.

[21] R. Giraud, N. Siegenthaler, O. Schussler, A. Kalangos, H. Müller, K. Bendjelid, C. Banfi, The LUCAS 2 chest compression device is not always efficient: an echographic confirmation, Ann. Emerg. Med. 65 (2015) 23–26.

[22] A. Hallstrom, T.D. Rea, M.R. Sayre, et al., Manual chest compression vs use of an automated chest compression device during resuscitation following out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial, JAMA 295 (22) (2006) 2620–2628, https://doi.org/10.1001/jama.295.22.262

[23] Y. Koga, M. Fujita, T. Yagi, T. Nakahara, T. Miyauchi, K. Kaneda, Y. Kawamura, Y. Oda, R. Tsuruta, Effects of mechanical chest compression device with a load-distributing band on post-resuscitation injuries identified by post-mortem computed tomography, Resuscitation 96 (2015) 226–231, https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.08.013

[24] J.E. Baker, D.A. Millar, V. Heh, M.D. Goodman, T.A. Pritts, C.F. Janowak, Does chest wall organ injury scale (OIS) or abbreviated injury scale (AIS) predict outcomes? An analysis of 16,000 consecutive rib fractures, Surgery 168 (2020) 198–204, https://doi.org/10.1016/j.surg.2020.04.032 Epub 2020 May 13.

IV.3. Bypassing out of hospital cardiac arrest to a regional center: impact on hemodynamics parameters and outcome

Třetí práce se zabývá problematikou transportu pacientů po mimonemocniční zástavě oběhu. Je založena na prospektivním registru mimonemocničních zástav (OHCA) vedeného v Cardiac arrest centru (CAC), které funguje od května 2016, ale data o OHCA jsou sledována prospektivně již od roku 2013. Práce se zabývá otázkou, zda transport do vzdálenějšího CAC, který je jistě delší než do nejbližší nemocnice, není v limitovaných podmínkách přednemocniční péče potenciálně pro pacienta nebezpečný, a zda tedy transport do CAC nepředstavuje pro pacienty riziko.

Registr OHCA o 214 pacientech byl rozdělen do 2 skupin. První čítá pacienty, pro které je CAC nemocnice nejbližší spádovou (111), a druhá pacienty, kteří jsou sice převezeni do CAC nemocnice, ale ta není jejich nemocnicí nejbližší (lokální). Oba soubory byly porovnávány v základní charakteristice a délce trvání transportu. Primárními endpointy byly 30denní mortalita a 1roční dobrý neurologický stav a sekudnárními hemodynamické a fyziologické parametry při příjmu.

Oba soubory se v základních charakteristikách (věk, pohlaví, defibrilovatelný rytmus, zástava před svědky, délka resuscitace, nutnost podání vasopresorů a akutních koronárních syndromů jako etiologie zástavy neliší). Délka transportu je však v CAC skupině proti skupině lokální významě delší – je dvojnásobná (medián [IQR 25–75] min : 20 [13–34] vs. 45 [28.3–55], $p < 0.0001$) a rovněž tak doba od obnovení oběhu do přijetí v nemocnici (průměr±SD min : 52.6±19.8 vs. 76±24.9, $p < 0.0001$). V multivariantní analýze byly jako nezávislé prediktivní faktory 30denního přežití identifikovány délka resuscitace a iniciálně defibrilovatelný rytmus a pro 1roční dobrý neurologický výsledek doba resuscitace. Ačkoliv je délka tranportu pacienta z nespádové oblasti do CAC signifikantně delší, není mezi oběma soubory signifikantní rozdíl v žádném z primárních ani sekundárních endpointů.

Lze tedy říci, že prodloužený transport do CAC je pro pacienty bezpečný a v tomto aspektu i centralizace péče o mimonemocniční zástavy oběhu.

American Journal of Emergency Medicine 44 (2021) 95–99

Contents lists available at ScienceDirect

American Journal of Emergency Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ajem

Bypassing out-of-hospital cardiac arrest patients to a regional cardiac center: Impact on hemodynamic parameters and outcomes

Jiri Karasek [a,b,*], Jiri Seiner [a], Metodej Renza [b], Frantisek Salanda [b], Martin Moudry [b], Matej Strycek [a], Jan Lejsek [c], Rostislav Polasek [a], Petr Ostadal [d]

[a] Hospital Liberec, Cardiology, Liberec, Czech Republic
[b] Third Medical Faculty, Charles University, Prague, Czech Republic
[c] EMS Region Liberec, Liberec, Czech Republic
[d] Hospital Na Homolce, Cardiology, Prague, Czech Republic

ARTICLE INFO

Article history:
Received 1 December 2020
Received in revised form 25 January 2021
Accepted 26 January 2021
Available online xxxx

Keywords:
Cardiac arrest
Emergency ambulance systems
Resuscitation-clinical care
Cardiac arrest center

ABSTRACT

Introduction: Current guidelines recommend systematic care for patients who experience out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) and the development of cardiac arrest centers (CACs). However, data regarding prolonged transport time of these often hemodynamically unstable patients are limited.

Methods: Data from a prospective OHCA registry of a regional CAC collected between 2013 and 2017, when all OHCA patients from the district were required to be transferred directly to the CAC, were analyzed. Patients were divided into two subgroups: CAC, when the CAC was the nearest hospital; and bypass, when OHCA occurred in a region of another local hospital but the subject was transferred directly to the CAC (7 hospitals in the district). Data included transport time, baseline characteristics, hemodynamic and laboratory parameters on admission (systolic blood pressure, lactate, pH, oxygen saturation, body temperature, and initial doses of vasopressors and inotropes), and final outcomes (30-day in-hospital mortality, intensive care unit stay, days on artificial ventilation, and cerebral performance capacity at 1 year).

Results: A total of 258 subjects experienced OHCA in the study period; however, 27 were excluded due to insufficient data and 17 for secondary transfer to CAC. As such, 214 patients were analyzed, 111 in the CAC group and 103 in the bypass group. The median transport time was significantly longer for the bypass group than the CAC group (40.5 min [IQR 28.3–55.0 min] versus 20.0 min [IQR 13.0–34.0], respectively; $p < 0.0001$). There were no differences in 30-day in-hospital mortality, 1-year neurological outcome, or median length of mechanical ventilation. There were no differences in baseline characteristics, initial hemodynamic parameters on admission, catecholamine dosage(s).

Conclusion: Individuals who experienced OHCA and taken to a CAC incurred significantly prolonged transport times; however, hemodynamic parameters and/or outcomes were not affected. These findings shows the safety of bypassing local hospitals for a CAC.

© 2021 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

The incidence of out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) in Europe is approximately 55–113 per 100,000 population per year, and return of spontaneous circulation (ROSC) is achieved in 40–50% of patients. Only approximately 15%, however, are discharged with favorable neurological status [1-3]. The quality of cardiopulmonary resuscitation (CPR) is critical to improve survival rates with favorable neurological function [4]. Post-resuscitation care has now been included as the fourth circle in the chain-of-survival, and the primary focus is to support brain, heart, lung, and kidney function, as well as to prevent bacteremia and the metabolic and hemodynamic disturbances associated with post-cardiac arrest syndrome [5-7]. Post-resuscitation care has been reported to be an important factor contributing to mortality rates in these patients [8,9].

Currently available evidence supports the creation of a network of cardiac arrest centers (CACs), which yield an increasing survival benefit in high-volume CACs compared with local hospitals [10,11]. Current guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death, therefore, recommend post-resuscitation care in high-volume, expert centers and the creation of networks for the treatment of individuals who experience cardiac arrest [12]. This requires patients to be transferred to tertiary centers rather than to the nearest hospital; however, the impact of such

* Corresponding author at: Department of Cardiology, Regional Hospital Liberec, Liberec 460 01, Czech Republic.
E-mail address: jirikarry@gmail.com (J. Karasek).

https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.01.080
0735-6757/© 2021 Elsevier Inc. All rights reserved.

transport has not been fully investigated. There are insufficient data to suggest that prolonged transport times with limited pre-hospital emergency care influences the condition and outcomes of these patients are insufficient. Accordingly, the present study aimed to determine whether prolonged primary transport of OHCA patients to a regional CAC—thus bypassing the nearest hospital—negatively impacted initial hemodynamic parameters on admission, mortality, and/or neurological outcomes.

2. Methods

Data were collected from a prospective registry of all consecutive patients who experienced OHCA and underwent ROSC and admitted to a tertiary center (CAC; Liberec Central Hospital, North Bohemia, Czech Republic) between January 2013 and March 2017. All adult patients (> 18 years of age) who underwent ROSC were included, while those who experienced traumatic etiology of arrest, had insufficient data, or with secondary transport to a CAC were excluded.

The Liberec Region in North Bohemia has a population of approximately 450,000. One hospital center in Liberec (with a cardiovascular center, percutaneous coronary intervention [PCI], echocardiography and transvenous pacing available 24 h/day, 7 days/week, targeted temperature management, intensive care unit [ICU] and extracorporeal membrane oxygenation capability) and 7 local hospitals serve in the area. Before 2013, individuals who experienced OHCA were transferred to the central hospital or to the nearest local hospital according to the decision of the emergency medical service (EMS) physician. If necessary, secondary transport to the central hospital was organized, especially when myocardial infarction was the primary suspected cause of cardiac arrest. In the case of OHCA, witnesses activate the EMS system by emergency call, and the EMS dispatcher is trained to recognize OHCA and lead the witness in initiating CPR. Simultaneously, dispatchers activate EMS staff in emergency priority in the nearest emergency and EM physician vehicles. Advanced life support is subsequently provided by four members of EMS. All stations use the "*Rendez-vous*" model with a physician on board. Only patients undergoing ROSC at the event site were included because termination of CPR at the event site by an EMS physician is a common competence in the Czech Republic. Only patients who underwent ROSC were enrolled in this study and re-arrest *en route* was managed with repeat CPR in a standing car because mechanical chest devices were not available until the end of the study. In 2013, a CAC was established in the Liberec Central Hospital and, since then, all OHCA patients have been transferred primarily to the CAC according to the joint protocol for CAC hospitals and EMS. All of these patients have their own OHCA checklist and data are recorded in the CAC registry. In the present study, patients were divided into two subgroups: CAC (patients with OHCA in the region of the CAC hospital); and bypass (patients with OHCA in the region of any other local hospital). The region is divided into 8 areas, and when local hospital served for area is the nearest hospital with ICU in the methodic plan of EMS, with the CAC hospital being one of them.

The aim of the present study was to determine whether prolonged primary transport of patients after OHCA to a regional CAC influenced initial hemodynamic parameters after admission, mortality, or neurological outcome(s). The collected data included duration of transport, baseline characteristics (age, sex, bystander-CPR, ROSC, shockable rhythm, acute coronary syndromes [ACS], vasopressors at transfer), hemodynamic and laboratory parameters on admission (systolic blood pressure [BP], lactate, pH, oxygen saturation [SpO_2], body temperature, and initial dose of vasopressors and inotropic[s]), and final outcomes (30-day in-hospital mortality, days in the ICU, days on artificial ventilation [AV], and 1-year neurological outcome). Duration of the transport was difference between time when EMS car leave place of the event and time when EMS car arrive in the hospital (this times are recorded automatically from statuses of each case protocol). Duration of ROSC was recorded from EMS protocol (time of starting of CPR and time of ROSC). Hemodynamic parameters were measured in the emergency room, ICU, or catheter laboratory immediately after admission, and pH and lactate levels were measured using the arterial Astrup technique at the same time. Primary outcomes included 30-days in-hospital mortality and 1-year neurological outcome (cerebral performance capacity [CPC] 1,2 defined as good neurological status), secondary outcomes included hemodynamic parameters and laboratory results.

Data recorded in the electronic case report form were analyzed using Prism version 7 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA). Categorical variables are expressed as absolute values and percentages, and were compared using the chi-quadrat test or Fisher's exact test. Continuous variables are expressed as mean ± standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR [i.e., 25th–75th percentile]) for data that were non-normally distributed. Continuous variables were compared using the Student's two-choice unpaired *t*-test. Differences with $p < 0.05$ were considered to be statistically significant.

Descriptive statistical analysis was performed to assess the relationship between variables. Stepwise logistic regression was used to identify variables that were independently associated with the primary outcomes (i.e., 30-day survival and 1-year good neurological outcome). In the regression model, patient outcome (30-day survival and 1-year good neurological outcome) was the dependent variable. An $\alpha < 0.05$ was considered to be statistically significant. As part of the analysis, variables that were associated with survival were entered into a stepwise logistic regression model. These included age, bystander CPR, shockable rhythm as initial rhythm, time to ROSC, transport time, systolic BP on admission a lactate level by admission and ACS as cause of cardiac arrest and care center volume per year. In addition, transport interval was added to the model to identify whether it was independently associated with survival. An $\alpha < 0.05$ was considered to be statistically significant. Data management and logistic regression analysis was performed using MedCalc (Ostend, Belgium). Given the retrospective nature of the study and the use of anonymized data, requirements for informed consent were waived by the ethics board. However, the study was registered with the local ethics board of the regional hospital. Patients or public were not involved in the design, or conduct, or reporting, or dissemination plans of our research.

3. Results

A total of 258 patients, who experienced OHCA with ROSC in the Liberec region and admitted to the regional cardiac center between January 2013 and March 2017, were enrolled. Twenty-seven patients with incomplete data and 17 that were transported from local hospitals were excluded from analysis. Therefore, data from 214 patients were ultimately analyzed, with 111 and 103 patients comprising the CAC and bypass groups, respectively.

3.1. Baseline characteristics

There were no significant differences between the CAC and bypass groups in terms of male sex (73.9% versus [vs.] 79.6%, respectively; $p = 0.34$) and age (64.13 ± 12.9 vs. 61.52 ± 14.3 years, respectively; $p = 0.16$). Comparable proportions of shockable initial rhythm in the CAC and bypass groups were observed (65.8% vs. 74.8%, respectively; $p = 0.3$). Comparing the CAC and bypass groups, there were no significant differences in the proportion who received CPR before the arrival of EMS staff (67.5% vs. 68.9%, respectively; $p = 0.88$). There was no significant difference between the groups in the median duration of CPR until ROSC by EMS staff (EMS on event-ROSC): 16 min (IQR 10–27 min) vs. 20 (15–27) min ($p = 0.39$). ACS—as the principal cause of cardiac arrest—was diagnosed in 44.0% in the CAC vs. 48.5% in the bypass group ($p = 0.58$). No differences were observed between the groups in the administration of catecholamine by EMS staff, which was required to treat significant hypotension during transport to hospital (80.2% vs. 69.9%; $p = 0.73$). Based on EMS documentation, it was possible to calculate

Table 1
Demographic and event characteristics

Group (n)	CAC (111)	Bypassing (103)	*P*-value
Man, n(%)	82 (73.9)	82 (79.6)	0.34
Age, mean ± SD	64, 13 ± 12.9	61.52 ± 14.3	0.16
Shockable rythm n(%)	73 (65.8)	75 (72.8)	0.3
Bystander- CPR n(%)	75 (67.6)	71 (68.9)	0.88
ROSC median(IQR)	16 (10–27)	20 (15–27)	0.39
ACS n(%)	49 (44)	50 (48.5)	0.58
Vasopressors n(%)	89 (80.2)	72 (69.9)	0.73
Lenght of transport (min) Median (IQR)	20 (13–34)	40.5 (28.3–55)	p < 0.0001
ROSC-Admission (min), mean ± SD	52.6 ± 19.8	76.0 ± 24.9	p < 0.0001

Bystander CPR-CPR provided by witness before EMS team arrive.
ROSC- Restitution of spontaneous circulation.
ACS- Acute coronary syndrome.
Vasopressors- use of norepinephrine during transport.
ROSC-Admission- time from ROSC to Hospital Admission.

the exact transport time for the patients, which was defined as the time from departing the area of collapse to hospital admission. Median transport time was significantly longer for the bypass group than the CAC group (40.5 min [IQR 28.3–55.0 min] vs. 20.0 min [IQR 13.0–34.0 min], respectively; p < 0.0001). Time from ROSC to hospital admission was also significantly longer in the CAC compared with the bypass group (76.0 ± 24.9 min vs. 52.6 ± 19.8 min, respectively, p < 0.0001). Baseline characteristics of the two groups are summarized in Table 1.

3.2. Outcomes and follow-up

Data regarding ICU stay, days on AV, and 30-day mortality were available for all (i.e., 100%) patients, while data regarding CPC at 1-year follow up were available for 92%. There was no difference in good neurological capacity (i.e., CPC 1 or 2) in the CAC group 50.9% vs. bypass group 54.9% ($p = 0.717$). There were no differences in the median length of ICU stay between the CAC and bypass groups (9 days [IQR 4–18 days] vs. 8 days [IQR 4–15 days], respectively; $p = 0.3$), median days on AV (CAC, 4 days [IQR 1–9] vs. bypass, 4 days [IQR 1–8 days]; $p = 0.31$], 30-day mortality [60 (57.1%) in the CAC group vs. 53 (56.4%) in the Bypassing group, $p = 0.99$]. Good neurological outcome (CPC 1 or 2) at one-year follow-up was observed in 52 (50.9%) patients in the CAC group vs. 52 (54.9%) in the bypass group ($p = 0.717$). PCI was performed in 42 (37.8%) patients in the CAC group vs. 41 (39.8%) in the bypass group ($p = 0.78$). All results are summarized in Table 2.

The adjusted odds ratio (aOR) for factors associated with 30-day survival and 1-year good neurological outcome was estimated using stepwise logistic regression. Only shockable initial rhythm and time to ROSC were found to be independently associated with 30-day survival, and time to ROSC was independently associated with 1-year good neurological outcome (Table 3). Logistic regression analysis revealed no relationship between transport time and 30-day survival in the study group (aOR 1.0041 [95% confidence interval (CI) 0.99–1.02]), and no relationship between transport time and 1-year good neurological outcome (aOR 1.01 [95% CI 0.99–1.04).

Table 2
Length of stay and follow up

	LOCAL (111)	Bypassing (103)	*p* value
ICU stay median (IQR)	9 (4–18) days	8 (4–15)days	0.3
AV days median (IQR)	4 (1–9) days	4 (1–8) days	0.41
30 days mortality n (%)	60 (57.1)	53 (56.4)	0.9999
1 year follow up CPC 1,2 n (%)	52 (50.9)	52 (54.9)	0.717
Revascularisation, n (%)	42 (37.8)	41(39.8)	0.78

AV days-days on arteficial ventilation.
CPC 1,2-cerebral performance capacity with good outcome (good cerebral performance, moderate cerebral disability).

Table 3
Multivariate analysis: variables independently associated with 30 days survival and one year good neurological outcome (CPC1,2)

Demographic and event characteristics	30-days survival Odds ratio (95%CI)	One year good neurological outcome Odds ratio (95%CI)
Time to ROSC (minutes)[a]	0,96 (0,93 to 0,99)	0,96 (0,92 to 0,98)
Shockable rythm[b]	0,32 (0,14 to 0,72)	N/A

[a] Time to ROSC (from EMS car arrival to ROSC), ROSC (Restitution of Spontaneous Circulation).
[b] Shockable rythm as initial rythm.

3.3. Hemodynamic physiological parameters

After admission, all patients underwent basic hemodynamic and physiological tests including blood gas analysis. No differences were observed in systolic BP after admission (CAC, 104 ± 28 mmHg vs. bypass, 108 ± 31 mmHg; $p = 0.33$). Additionally, no differences were detected in median lactate level between the two groups (CAC, 4.5 mmol/l [IQR 2.3–8.8 mmol/l] vs. bypass, 4.0 mmol/l [IQR 2.0–6.0 mmol/l]; $p = 0.07$) or median pH level (CAC, 7.12 [IQR 7.0–7.27] vs. bypass, 7.0 [IQR 7.0–7.27]; $p = 0.62$). Median body temperature (in-ear) was measured after admission, with no difference between the groups (CAC, 36.0 °C [IQR 35.0–36.5 °C] vs. bypass, 36.0 °C [IQR 35.6–36.7 °C]; $p = 0.15$). Oxygen saturation was measured using a finger or ear sensor, with no difference in median values between the groups (CAC, 95.5% [IQR 91–100%] vs. bypass, 98% [IQR 94–100%]; $p = 0.14$]. Initial doses of catecholamines required to maintain systolic BP ≥ 100 mmHg were analyzed, median norepinephrine doses after admission were not different between groups (CAC, 10 μg/min [IQR 4–20 μg/min] vs. bypass, 8 μg/min [IQR 7–17 μg/min]; $p = 0.94$). There was no difference in the mean dobutamine dose between the groups (CAC, 464 ± 244 μg/min vs. bypass, 518 ± 279 μg/min; $p = 0.69$). The results are summarized in Table 4.

3.4. Subgroup analysis

We provided analysis of the subgroups of patients with initial shockable rhythm and subjects with acute coronary syndrom (ACS), because these subgroups are the most relevant for CAC with catheterization

Table 4
Admission characteristics

roup (n)	CAC (111)	Bypassing (103)	P-value
sBP (mm Hg) mean,SD	104 ± 28	108 ± 31	0.33
Lactate mmol/l Median (IQR)	4.5 (2.3–8.8)	4 (2–6)	0.07
pH median (IQR)	7.12 (7–7.27)	7 (7–7.27)	0.62
TT median (IQR)	36 (35–36.5)	36 (35.6–36.7)	0.15
SpO2 median(IQR)	95.5 (91–100)	98 (94–100)	0.14
Norepinephrine mcg/min median (IQR)	10 (4–20)	8 (7–17)	0.94
Dobutamin mcg/min mean, SD	464 ± 244	518 ± 279	0.69

SPB-systolic blood pressure.
TT-body temperature.
SpO2-oxygen saturation.

Table 5
Shockable Rythm subgroup

Group	CAC (N =?)	LOCAL (N =?)	P-value
ICU stay median (IQR)	13 (6–21) days	10 (6–15)days	0.04
AV days median (IQR)	4 (1–9) days	4 (1–8) days	0.82
30 days mortality n (%)	21 (31.3)	22 (35.5)	0.7
1 year follow up CPC 1,2 n (%)	24 (58.5)	28 (58.3)	0.99
PCI n (%)	35 (48.6)	35(47.3)	0.99

AV days-days on arteficial ventilation.
CPC 1,2-cerebral performance capacity with good outcome (good cerebral performance, moderate cerebral disability).

Table 6
Acute Coronary Syndrom (ACS) subgroup

Group	CAC (N =?)	LOCAL (N =?)	P-value
ICU stay median (IQR)	8 (4–17) days	9 (4–15)days	0.57
AV days median (IQR)	5 (1—10) days	4 (1–8) days	0.85
30 days mortality n (%)	15 (33.3)	15 (35.7)	0.83
1 year follow up CPC 1,2 n (%)	14 (60.9)	20 (60.6)	0.99
PCI n (%)	36 (80)	37(78.7)	0.99

AV days-days on arteficial ventilation.
CPC 1,2-cerebral performance capacity with good outcome (good cerebral performance, moderate cerebral disability).

laboratories and their outcomes could be different from common OHCA patients. We have observed no differences between both groups in AV days, 30-days mortality, 1 year good neurological follow up (CPC 1,2) and provided PCI. Only ICU stay was significantly longer in CAC (13 days [IQR 6–21 days] vs. 10 days [IQR 6–15 days], respectively; $p = 0.04$) in subgroup with shockable rhythm. All results are summarized in Tables 5 and 6.

4. Discussion

The major finding of our study was that prolonged transport time of OHCA patients to a CAC, bypassing the nearest hospital, did not influence baseline characteristics on admission nor clinical outcomes, including mortality and neurological status. Although transport time was significantly longer in the bypass compared with the CAC group, patients in two groups exhibited similar baseline characteristics and hemodynamic and physiological parameters on admission, including doses of catecholamine(s). Moreover, we observed no differences in 30-day and 1-year mortality rates, and length of ICU stays and AV. Transport time was not associated with 30-day survival or 1-year neurological outcomes. In subgroup analyses only ICU days were significantly longer in CAC in the subgroup with shockable rhythm.

Several previous studies have reported that OHCA survivors may benefit from admission to a tertiary CAC, especially cardiovascular centers, compared with hospitalization at the nearest local hospital [10,11]. This effect was explained by the availability of early invasive strategies (e.g., coronarography, mild therapeutic hypothermia) and faster learning curves in high-volume centers. A meta-analysis of previous observational studies, in which the CAC was defined as a site equipped to perform PCI—24 h/day, 7 days/week—and targeted temperature management, reported a significantly improved survival rate and good neurological outcome compared with local hospitals [13]. These benefits were linked to the effects of PCI because the majority of OHCA cases are associated with coronary artery disease [14-16] and the availability of multidisciplinary teams with experienced professionals in CACs [17-19]. The impact of prolonged transport time to a CAC, nevertheless, remains incompletely understood. Multiple studies have concluded that prolonged transport time is not harmful to OHCA patients [10,20-22]; however, delays >30 min may be associated with a poorer survival rate [20]. Cudnik et al. [22] reported that transport distance did not influence the survival-to-discharge rate, and that transport to the nearest hospital was associated with a lower survival-to-discharge rate than transport to a tertiary center (12.1% vs. 16.5%, respectively; $p < 0.001$) because tertiary centers were more likely to have cardiac catheterization laboratories, electrophysiology laboratories, higher patient volumes, and were teaching institutions. For the location of cardiac arrest were used population-weighted centroid of the census tract, and calculated distance formula to each hospital. However, the median transport distance was only 3.9 km and took 6.3 min, and the mean difference in transport distance for patients taken to further hospitals compared with the closest hospital was only 2.74 km. Our differences in transport time were higher (20.0 min for the CAC group vs. 40.5 min for the bypass group) than in the study by Cudnik et al. (difference, 6.3 min); however our findings in survival-to-discharge were similar and not associated with transport distance. The study by Cudnik et al. preferred to use distance over transport time. In contrast, we elected to use transport time as a major variable because it better reflects real-world situations, in which distance can be influenced by many other factors (e.g., vehicular traffic, agglomeration, terrain); as such, the influence on the patient's condition is determined predominantly by time, not transport distance. Davis et al. [23] reported that the mean transport time was not significantly different for patients with pre-hospital ROSC, who were declared deceased at the emergency department (8.3 min), died following hospital admission (7.8 min), or survived to hospital discharge (8.5 min). Furthermore, the outcomes of patients who had shorter (≤ 7 min) or longer transport times were similar. The mean interval between the EMS dispatch and emergency department arrival was 40 min. These data are also similar in outcomes, but based on a shorter transport time compared with our results. A study involving a cohort in Arizona (United States) [24] had a similar sample size as our study (ROSC, $n = 253$), but with a worse survival rate (17%). This could be explained by a higher rate of shockable rhythm and bystander CPR in our study. The mean transport interval was shorter than in our study (6.9 min), and there was no significant association between transport interval and outcome (OR 0.94 [95% CI 0.51–1.8), similar to our findings. In a meta-analysis including four retrospective studies investigating transport time, Geri et al. [21] reported no significant difference in transport time between survivors and non-survivors (mean time, 4 to 14.9 min across the studies), with mean differences of −0.05 (95% CI -2.2 to 0.8).

Our study had several limitations, the first of which was its single-center, non-randomized design, and limited sample size investigating changes in transport strategy following the constitution of a CAC for a specific region, and was based on an analysis of a prospective registry covering 4 years including 214 patients with ROSC performed at the place of the event. Furthermore, constitution of the EMS team in different areas may have influenced the outcomes and, as such, introduced potential bias. We used transport time as the principal variable because we expected that complications may be associated with prolonged transport time; however, we cannot rule out the possibility that the use of distance—rather than transport time—may have led to different results. We also compared time from ROSC to admission, which was also significantly longer in CAC group (by approximately 20 min), which was also the difference in median time for transport to admission between the CAC and the bypass groups. Quality of the care during EMS transport which can also influence outcome of the patients was not recorded in our study. Monitoring of vital parameters and their maintaining are limited in pre-hospital conditions. We can predict it only from initial parameters after admission which are mentioned in the study.

In conclusion, our results revealed that the strategy of bypassing the nearest hospital and primary transport of patients with ROSC after OHCA directly to the CAC significantly prolonged transport time, but

did not affect hemodynamic parameters on admission or patient outcomes. These findings suggest the transport to more distant CAC is safe for the patients.

Declaration of Competing Interest

None.

References

[1] Berdowski J, Berg RA, Tijssen JG, et al. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: systematic review of 67 prospective studies. Resuscitation. 2010;81:1479–87. https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2010.08.006.

[2] Grasner JT, Herlitz J, Koster RW, et al. Quality management in resuscitation – towards a European cardiac arrest registry (EuReCa). Resuscitation. 2011;82:989–94.6. https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2011.02.047.

[3] Grasner JT, Bossaert L. Epidemiology and management of cardiac arrest: what registries are revealing. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2013;27:293–306. https://doi.org/10.1016/j.bpa.2013.07.008.

[4] Meaney PA, Bobrow BJ, Mancini ME, et al. Cardiopulmonary resuscitation quality: improving cardiac resuscitation outcomes both inside and outside the hospital: a consensus statement from the American Heart Association. Circulation. 2013;128:417–35.

[5] Deakin CD, Nolan JP, Soar J, et al. Europen Resuscitation guidlines 2010. Section 4. Resuscitation. 2011;81:1305–52.

[6] Langhelle A, Nolan J, Herlitz J, et al. Recommended guidlines for reviewing, reporting and conducting research on post-resuscitation care: the Utstein style. Resuscitation. 2005;66:271–83.

[7] Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, et al. Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation. 2007;73:29–39. https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2006.08.016.

[8] Langhelle A, Tyvold SS, Lexow K, et al. In-hospital factors associated with impoved outcome after out-of-hospital cardiac arrest. A comparison between four regions in Norway. Resuscitation. 2003;56:247–63. https://doi.org/10.1016/s0300-9572(02)00409-4.

[9] Engdahl J, Abrahamsson P, Bang A, et al. Is hospital care of major importance for outcome after out-of-hospital cardiac arrest? Experience acquired from patients with out-of-hospital cardiac arrest resuscitated by the same Emergency Medical Service and admitted to one of two hospitals over a 16-year period in the municipality of Goteborg. Resuscitation. 2000;43:201–11. https://doi.org/10.1016/s0300-9572(99)00154-9.

[10] Tranberg T, Lippert FK, Christensen EF, et al. Distance to invasive heart center, performance of acute coronary angiography, and agngioplasty and associated outcome in out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide study. Eur Heart J. 2017;38:1645–52. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx104.

[11] Soholm H, Wachtell K, Nielsen SL, et al. Tertiary centers have improved survival compared to other hospitals in the Copenhagen area after out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation. 2013;84:162–7. https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.06.029.

[12] Priori SG, Blomstrom-Lundquist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J. 2015;36:2793–867. https://doi.org/10.1016/j.rec.2016.01.001.

[13] Lipe D, Giwa A, Caputo N, et al. Do out-of-hospital cardiac arrets patients have increased chances of survival when transported to a cardiac resuscitation center? A systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc. 2018;7:e011079. https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011079.

[14] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee, et al. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2015;131:e29-322. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000152.

[15] Kroupa J, Knot J, Ulman J, et al. Characteristics and survival determinants in patients after out-of-hospital cardiac arrest in the era of 24/7 coronary intervention facilities. Heart Lung Circ. 2017;26:799–807. https://doi.org/10.1016/j.hlc.2016.11.012.

[16] O'Connor RE, Al Ali AS, Brady WJ, et al. Part 9: acute coronary syndromes: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Circulation. 2015;132:S483–500. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000263.

[17] Hunter BR, O'Donnell DP, Kline JA. Receiving hospital characteristics associated with survival in patients transported by emergency medical services after out-of-hospital cardiac arrest. Acad Emerg Med. 2016;23:905–9. https://doi.org/10.1111/acem.12978.

[18] Casey SD, Mumma BE. Sex, race, and insurance status differences in hospital treatment and outcomes following out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation. 2018;126:125–9. https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.02.027.

[19] Cudnik MT, Sasson C, Rea TD, et al. Increasing hospital volume is not associated with improved survival in out of hospital cardiac arrest of cardiac etiology. Resuscitation. 2012;83:862–8. https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.02.006.

[20] Kragholm K, Malta Hansen C, et al. Direct transport to a percutaneous cardiac intervention center and outcomes in patients with out-of-hospital cardiac arrest. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2017;10:e003414.

[21] Geri G, Gilgan J, Wu W, et. al. Does transport time of out-of-hospital cardiac arrest patients matter? A systematic review and meta-analysis. Resuscitation 2017;115:96–101. doi: https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.04.003.

[22] Cudnik MT, Schmicker RH, Vaillancourt C, et al. A geospatial assessment of transport distance and survival to discharge in out of hospital cardiac arrest patients: implications for resuscitation centers. Resuscitation. 2010;81:518–23. https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2009.12.030.

[23] Davis DP, Fisher R, Aguilar S, et al. The feasibilty of regional cardiac arrest recieving system. Resuscitation. 2007;74:44–51. https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2006.11.009.

[24] Spaite DW, Bobrow BJ, Vadeboncoeur TF, et al. The impact of prehospital transport interval survival in out-of-hospital cardiac arrest: implications for regionalization of post-resuscitation care. Resuscitation. 2008;79:61–6. https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2008.05.006.

IV.4. EKG u pacientů po mimonemocniční zástavě oběhu

Čtvrtá práce se zabývá jedním z důležitých prvků diagnostického algorytmu po obnovení oběhu a sice EKG křivkou. Čerpá rovněž z registru mimonemocničních zástav a EKG křivky u pacientů bezprostředně po obnovení oběhu a po příjmu do nemocnice. Předpokládali jsme významnou souvislost akutních koronárních syndromů s nálezem ST elevací na EKG, zejména pokud jsou přítomny i po příjmu, a malou výpovědní hodnotu ostatních patologických nálezů, nicméně se stále vysokou incidencí signifikantní ischemické choroby srdeční (ICHS).

Práce analyzovala a porovnávala četnost jednotlivých patologií na EKG bezprostředně po obnově oběhu a po příjmu do nemocnice. Nálezy dala do souvislosti s koronarografickými nálezy a finální diagnózou a u vybraných skupin stanovila jejich senzitivitu a specificitu pro akutní koronární syndrom.

Celkem jsme v naší práci analyzovali 146 EKG křivek u pacientů po zástavě oběhu bezprostředně po obnově oběhu a po přijetí do nemocnice. ST elevace mají pro diagnózu infarktu s ST elevacemi (STEMI) u OHCA nesignifikantně vyšší senzitivitu, pokud přetrvávají po příjmu, nicméně u obou skupin ST elevací je vysoká incidence signifikantní ICHS a koronární angioplastiky (PCI). ST elevace po ROSC mají vysokou specificitu. Senzitivita/specificita ST elevací po ROSC pro STEMI je 78,6 % / 90 %, respektive 75 % / 89 % po příjmu do nemocnice. Normální EKG po ROSC má nízkou výpovědní hodnotu s překvapivě vysokým výskytem AKS, normální křivka, pokud je přítomna po příjmu vylučuje AKS se 100% senzitivitou. Blok levého Tawarova raménka (LBBB) má nízkou souvislost se STEMI a AKS, totéž platí pro ST deprese, nicméně obě skupiny vykazují vysokou incidenci signifikantních koronárních stenóz (75 % pro LBBB, respektive 86 % pro ST deprese).

ST elevace mají pro diagnózu STEMI u mimonemocniční zástavy oběhu nesignifikantně vyšší senzitivitu, pokud přetrvávají po příjmu, nicméně u obou skupin ST elevací (po obnově oběhu a při příjmu) je vysoká incidence signifikantní ICHS a PCI a ST elevace po obnově oběhu mají vysokou specificitu. Normální EKG bezprostředně po obnově oběhu má nízkou výpovědní hodnotu s překvapivě vysokým výskytem AKS. Pokud je natočena normální křivka po příjmu do nemocnice, je AKS vyloučeno se 100% senzitivitou.

EKG u pacientů po mimonemocniční zástavě oběhu

Jiří Karásek[1, 2], Klára Boušková[2], Robert Pospíšil[2], Jiří Seiner[1], Matěj Strýček[1], Rostislav Polášek[1]
[1]Kardiocentrum Krajská nemocnice Liberec, a. s., Liberec
[2]3. lékařská fakulta UK v Praze

Úvod: EKG je jednoduchá metoda dostupná i v přednemocniční péči a je rutinně používána v diagnostice akutních koronárních syndromů (AKS) a arytmií. Její význam v managementu mimonemocničních zástav oběhu (OHCA) zatím není kromě AKS s ST elevacemi detailněji popsán. Na výpovědní hodnotu křivky může mít vliv hemodynamická nestabilita, změny ABR a hypoxemie po resuscitaci.
Cíl: Stanovit incidenci různých patologií EKG po OHCA a určit jejich senzitivitu a specificitu pro akutní koronární syndromy (AKS) a porovnat jejich výpovědní hodnotu bezprostředně po zástavě a při přijetí do nemocnice.
Metoda: Observační retrospektivní studie z dat prospektivního OHCA registru. Byly popsány jednotlivé patologie a jejich četnost bezprostředně po obnovení oběhu (ROSC) a pak po přijetí do nemocnice a jejich souvislost s koronarografickými nálezy, výslednou diagnózou, a stanovena senzitivita a specificita testu.
Výsledky: Celkem bylo zařazeno 146 pacientů po OHCA s EKG bezprostředně po ROSC a po příjmu do nemocnice. Elevace ST je u 52 % pacientů po ROSC a diagnóza STEMI je potvrzena u 65,8 % těchto pacientů (senzitivita 66 %, specificita 96 % pro STEMI), AKS je potvrzen u 68,4 % těchto pacientů, signifikantní ICHS u 91,7 % koronarografovaných a PCI je provedena u 73,3 % koronarografovaných. V nemocnici přetrvávají ST elevace u 36 % pacientů, diagnóza STEMI je potvrzena u 75,5 % (senzitivita 75 %, specificita 89 % pro STEMI), AKS je potvrzen u 75,5 %, signifikantní ICHS u 93,2 % koronarografovaných a PCI provedena u 77,3 %. Mezi oběma skupinami je signifikantní rozdíl v celkové incidenci STEMI (p = 0,009) a šířce QRS komplexu (p = 0,003). LBBB se vyskytuje u 9,6 % po OHCA, resp. 11,6 % v nemocnici a má nízkou senzitivitu a specificitu pro STEMI a AKS. ST deprese jsou u 24,8 % po OHCA a u 27,8 % v nemocnici, jejich senzitivita a specificita pro AKS je nízká. AKS má 36,1 %, resp. 45,7 %, signifikantní ICHS 79,2 %, resp. 80,6 % a PCI provedeno u 52,4 %, resp. 51,6 %. Normální EKG má pouze 5,5 % po ROSC a 6,85 % v nemocnici. AKS má 50 % po ROSC, resp. 0 % při příjmu (senzitivita vyloučení AKS při příjmu 100 %, specificita 56 %). Signifikantní SKG u 100 % koronarografovaných, resp. 12,5 %. PCI provedeno u 100 %, resp. 20 %.
Závěr: ST elevace mají pro diagnózu STEMI u OHCA nesignifikantně vyšší senzitivitu, pokud přetrvávají po příjmu, nicméně u obou skupin ST elevací je vysoká incidence signifikantní ICHS a PCI. ST elevace po ROSC mají vysokou specificitu. Normální EKG po ROSC má nízkou výpovědní hodnotu s překvapivě vysokým výskytem AKS, normální křivka po příjmu vylučuje AKS se 100% senzitivitou

Klíčová slova: EKG, mimonemocniční zástava oběhu, akutní koronární syndrom.

ECG in patients after out-of-hospital cardiac arrest

Introduction: ECG is a simple method accessible in prehospital care and is commonly used in the management of out-of-hospital cardiac arrest (OHCA). Previous studies were focused mainly on ST elevation. The informative value of ECG after restitution of spontaneous circulation (ROSC) may be influenced by hemodynamic instability, acid-base changes, and hyposaturation after resuscitation.
Aim: To establish the incidence of different pathologies on ECG after ROSC, to determine its sensitivity and specificity for acute coronary syndromes (ACS), and to compare their validity immediately after ROSC and after hospital admission.
Methods: An observational retrospective study from a prospective OHCA registry of a cardiac arrest center (CAC). Different pathologies and their frequencies were described immediately after ROSC and after hospital admission, and their relation to coronary angiography findings and the definitive diagnosis. The sensitivity and specificity of the tests were established.
Results: A total of 146 patients after OHCA with (ROSC) were included. Their ECG was obtained both after OHCA and after admission to hospital. ST elevation was present in 52 % of patients after ROSC, and STEMI diagnosis was confirmed in 65.8 % of patients

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Jiří Karásek, jirikarry@gmail.com
Kardiocentrum Krajská nemocnice Liberec, a. s., Husova 10, 460 00 Liberec

Cit. zkr: Interv Akut Kardiol 2020; 19(4): ???
Článek přijat redakcí: 24. 7. 2020
Článek přijat k publikaci: 7. 10. 2020

(sensitivity 66 %, specificity 96 % for STEMI). ACS was confirmed in 68.4 % of patients and significant coronary artery disease (CAD) in 91.7 %. Percutaneous coronary intervention (PCI) was performed in 73.3 % of the patients who underwent coronary angiography. ST elevation was present in 36 % of patients after admission, the diagnosis of STEMI was confirmed in 75.5 % (sensitivity 75 %, specificity 89 % for STEMI), ACS was confirmed in 75.5 %, significant CAD in 93.2 %, and PCI was performed in 77.3 % of patients. Between ROSC and admission ECGs, there was a significant difference in the incidence of ST elevation (p = 0.009) and QRS latitude (p = 0.003). We observed no significant differences between both groups in the incidence of ACS or significant CAD, PCI, and systolic blood pressure. The median interval between both curves was 60 mins (IQR 25–75), 45–90 mins. A change in ST elevation between ROSC and admission was present in 30.3 % of patients; compared to the group without differences, we observed no significant changes in systolic blood pressure, QRS latitude, and shockable rhythm.
Left bundle branch block (LBBB) was present in 9.6% of patients after ROSC and in 11.6 % after admission, and had a low sensitivity and specificity for STEMI and ACS. The incidence of STEMI was 7.14 % after ROSC and 11.8 % after admission. ACS was present in 21.4 % after ROSC and in 17.6 % after admission; significant CAD occurred in 62.5 % and 75 %, respectively.
ST depression was present in 24.8% of patients after ROSC and 27.8 % after admission, and had a low sensitivity and specificity for ACS (ACS in 36.1 % after ROSC and 45.7% after admission, significant CAD in 79,2 % after ROSC and 80.6 % after admission, and PCI was performed in 52.4 % and 51.6 %, respectively).
A normal ECG was seen in 5.5 % after ROSC and 6.85 % after admission. ACS was confirmed in 50 % of patients after ROSC and 0 % after admission (sensitivity for ACS exclusion 100 %, specificity 56 % after admission). Significant CAD was present in 100% after ROSC (if coronary angiography was performed) and in 12.5 % after admission. PCI was performed in 100 % and 20 %, respectively.
Conclusions: ST elevations have a non-significantly higher sensitivity for the diagnosis of STEMI if they persist after admission, and both ST elevation groups have a high incidence of significant CAD and PCI. ST elevations after ROSC have a high specificity for STEMI. A normal ECG after ROSC is rare and not suitable for ACS exclusion; normal ECG after admission has a very high sensitivity for ACS exclusion. LBBB and ST depression have a low sensitivity and specificity for ACS and CAD.

Key words: ECG, out-of-hospital cardiac arrest, acute coronary syndrome.

Úvod

Česká republika patří mezi země s nejvyšší incidencí mimonemocničních srdečních zástav (OHCA) v Evropě. Podle dat je v terénu zahájeno přibližně 100 resuscitací na 100 000 obyvatel ročně (1, 2). Přednemocniční péče, realizovaná složkami záchranného systému, dosahuje velmi dobrých výsledků, srovnatelných s dalšími evropskými zeměmi. Je systematicky vedena v souladu s pravidelně aktualizovanými doporučeními Evropské resuscitační rady (ERC) (3, 4). Přes nezpochybnitelný pokrok patří OHCA ve vyspělých zemích mezi nejčastější příčiny úmrtí dospělé populace. Obnovení spontánního oběhu a transportu do nemocnice je dosaženo u přibližně 30 % pacientů. Z neselektované populace resuscitovaných pacientů přežívá v dobrém neurologickém stavu stále méně než 15 %, na druhou stranu v případě spatřené zástavy oběhu s primárně defibrilovatelným rytmem přežívá v dobrém stavu až 47 % pacientů (2, 5). I s ohledem na to, že kardiální etiologie je identifikována u více než 75 % pacientů s OHCA (5) a více než polovina pacientů s ICHS umírá náhlou srdeční smrtí (1, 5), je časná diferenciální diagnostika etiologie zásadní pro osud pacienta. Velkým krokem vpřed je vydání mezioborového Odborného stanoviska České asociace akutní kardiologie ČKS a řady dalších odborných společností, které v podobném rozsahu vůbec poprvé vytyčuje podmínky pro vznik center pro diagnostiku a léčbu pacientů po srdeční zástavě. Podle tohoto doporučení se předpokládá postupný vznik těchto center na půdorysu již fungující sítě kardiocenter (6).

Pro základní stratifikaci pacienta a správně stanovený diagnostiko-terapeutický postup po OHCA má klíčový význam EKG, má nezastupitelnou úlohu jakožto jednoduchá vyšetřovací metoda dostupná i v přednemocniční péči, kde je zcela rutinně používána v managementu akutních koronárních syndromů, ale i mimonemocničních zástav. Na výpovědní hodnotu křivky mohou mít vliv technické aspekty, hemodynamická nestabilita, změny ABR a hypoxemie po resuscitaci. Zatímní práce se v kontextu OHCA zabývaly především problematikou ST elevací a koincidencí STEMI jako příčiny zástavy oběhu. Naším cílem bylo popsat výskyt jednotlivých patologií na EKG po obnově oběhu, porovnat, jak se mění v čase od obnovy rytmu po přijetí v nemocnici, a popsat souvislosti mezi EKG nálezy a výslednou diagnózou. Pokud je to účelné, stanovit senzitivitu a specificitu jednotlivých nálezů, aby šlo zhodnodnotit význam a přínos jednotlivých EKG změn pro další postup a diagnózu.

Metodika

Jedná se o observační retrospektivní studii z dat prospektivního registru mimonemocničních zástav. Byla analyzována EKG bezprostředně po ROSC a při příjmu do nemocnice. Byly popsány jednotlivé patologie a jejich četnost ve smyslu změn ST segmentu, blokády levého raménka Tawarova, ale i normální EKG záznamy a porovnány s koronarografickými nálezy, koronárními intervencemi a výslednou diagnózou. U vybraných veličin byla stanovena senzitivita a specificita testu. Byla analyzována souvislost mezi patologickými změnami v čase a také vazba na vlivy ve smyslu hypoxemie, změny ABR a hemodynamické stability. Do studie byli zařazeni všichni pacienti z registru OHCA, u kterých šlo dohledat obě EKG křivky (EKG natočené záchrannou službou bezprostředně po ROSC u pacientů předaných následně do nemocnice s vitálními funkcemi a první EKG křivka natočena v nemocnici při příjmu ještě před případnou intervencí). Registr obsahuje všechny pacienty starší 18 let přijaté po obnově oběhu pro mimonemocniční zástavu oběhu v letech 2013–2018, jde o pacienty s kardiální etiologií zástavy či suspekcí na kardiální etiologii, ostatní typy zástav (zjevně asfyktická či traumatická apod. nejsou součástí registru). Data byla statisticky zpracována pomocí programu

Tab. 1. *ST elevace po ROSC a při příjmu*

	ST elevace	STEMI	AKS	Sign. stenóza	PCI
ROSC	52 % (76/146)	65,8 % (50/76)	68,4 % (52/76)	91,7 % (55/60)	73,3 % (44/60)
Přijetí	36 % (53/146)	75,5 % (40/53)	75,5 % (40/53)	93,1 % (41/43)	77,3 % (34/44)

Tab. 2. *Normální EKG křivky*

	Normální EKG	AKS	Sign. stenóza	PCI
ROSC	5,5 % (8/146)	50 % (4/8)	100 % (3/3)	100 % (3/3)
Příjem	6,85 % (10/146)	0 % (0/10)	12,5 % (1/8)	20 % (1/5)

Tab. 3. *LBBB po ROSC a po příjmu*

	LBBB	STEMI	AKS	Sign. stenóza
ROSC	9,6 % (14/146)	7,14 % (1/14)	21,4 % (3/14)	62,5 % (5/8)
Příjem	11,6 % (17/146)	11,8 % (2/17)	17,6 % (3/17)	75 % (6/8)

PrismTM vs. 7 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA). Kategorické proměnné jsou vyjádřeny jako absolutní hodnoty a procenta a porovnány pomocí Chi-quadrate testu nebo Fischerova exaktního testu. Spojité proměnné jsou vyjádřeny jako průměr se standartní odchylkou nebo medián s interkvartilovým rozptylem v případě nenormální distribuce. Spojité proměnné byly porovnávány Studentovým dvouvýběrovým nepárovým testem. Hodnota $p<0,05$ je brána jako statisticky významná.

Výsledky

Celkem byla analyzována data u 146 pacientů po mimonemocniční zástavě s obnovou oběhu, kde byla k dispozici křivka po ROSC a křivka bezprostředně po příjmu do nemocnice. V registru OHCA bylo celkem 231 pacientů a 85 pacientů bylo vyřazeno pro nemožnost dohledat originální křivku po ROSC (byl k dispozici pouze popis).

ST elevace

Na vstupním EKG po obnově oběhu byly ST elevace přítomny u 76 (52 %) pacientů. Průměrný krevní tlak byl 118,8 ± 28,6 mm Hg, iniciálně defibrilovatelný rytmus u 78,9 % a šířka QRS komplexu byla 130 ± 30 ms. Urgentní koronarografii z nich podstoupilo 60 (78,9 %) pacientů (ostatní pacienti buď zemřeli v průběhu SKG nebo byla stanovena jiná diagnóza a SKG nebyla indikována) a koronarografický nález se signifikantní stenózou mělo 55 (91,7 %) z koronarografovaných. Diagnóza STEMI byla potvrzena u 50 (65,8 %) a PCI byla provedena u 44 (73,3 %) pacientů s ST elevacemi na první křivce. Senzitivita první křivky pro STEMI byla stanovena na 78,6 % a specificita na 90 %. Časový interval mezi první a druhou křivkou byl v mediánu (IQR) 60 (45–90) min. ST elevace přetrvávaly po příjmu u 53 (36 %) pacientů. Průměrný krevní tlak byl 113,3 ± 28,4 mmHg, iniciální defibrilovatelný rytmus u 45 (84,9 %) pacientů a šířka QRS komplexu byla v mediánu (IQR) 117,6 ± 24, obě skupiny se statisticky nelišily v systolickém krevním tlaku a defibrilovatelném rytmu, ST elevace po příjmu měly signifikantně užší QRS komplex (130 ± 30 ms po ROSC vs. 117,6 ± 24 ms při příjmu, $p=0,003$). Koronarografie byla provedena urgentně u 40 (75,5 %) pacientů (ostatní z 53 buď zemřeli v průběhu SKG nebo byla stanovena jiná diagnóza a SKG nebylo indikováno) a koronarografický nález se signifikantní stenózou byl u 41 (93,2 %) pacientů, PCI bylo následně provedeno u 34 (77,3 %) pacientů. Diagnóza STEMI byla potvrzena u 40 (75,5 %) pacientů s ST elevacemi přetrvávajícími při příjmu. Senzitivita příjmové křivky pro STEMI je 75 %, specificita 89 %. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 1.

Normální EKG

Normální EKG nález po ROSC mělo pouze 8 (5,5 %) pacientů, průměrný systolický krevní tlak je 119,3 ± 26,8 mmHg, iniciálně defibrilovatelný rytmus je přítomen u 6 (75 %) pacientů a šířka QRS komplexu je v průměru 106,6 ± 17,3 ms. Celkem byli koronarografování 3 (37,5 %) pacienti, všichni se signifikantní koronarografickou stenózou a provedenou PCI, diagnóza AKS byla finálně potvrzena u 4 (50 %) – (u 3 koronarograficky) a STEMI u 2 (25 %), senzitivita a specificita vyloučení AKS je velmi nízká. Čas mezi první a druhou křivkou je v průměru 102 ± 92,7 min a normální křivka se vyskytuje u 10 (6,85 %) pacientů po příjmu. Průměrný systolický tlak je 118,6 ± 11,6 mmHg, primárně defibrilovatelný rytmus mělo 5 (50 %) pacientů a průměrná šířka QRS komplexu byla 108,1 ± 19,4 ms, v žádném z těchto parametrů se signifikantně křivky po ROSC a po příjmu neliší. Urgentní koronarografie byla indikována u 2 (20 %) pacientů a signifikantní stenóza nalezena u 1 (12,5 %). Ani jeden pacient neměl akutní koronární syndrom či STEMI. Senzitivita normální křivky po příjmu k vyloučení AKS je 100 %, specificita 56 %. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 2.

Blok levého raménka Tawarova (LBBB)

Po ROSC se LBBB vyskytuje u 14 (9,6 %) pacientů, systolický krevní tlak byl v průměru 125,8 ± 40,3 mmHg, defibrilovatelný rytmus byl u 7 (50 %) a šířka QRS byla v průměru 131 ± 20,5 ms. Urgentní koronarografie byla indikována u 2 (13,3 %), celkem bylo koronarografováno 8 (57,1 %). AKS bylo finálně prokázáno u 3 (21,4 %) a signifikantní koronarografické postižení u 5 (62,5 %) z koronarografovaných a PCI provedeno u 4 (50 %) koronarografovaných pacientů. Senzitivita pro STEMI je jen 7 %, specificita 43 %, pro AKS je senzitivita 21 % a specificita 50 %. Časový rozdíl mezi oběma křivkama byl v průměru 88,2 ± 56,2 min. LBBB bylo po přijetí u 17 (11,6 %) pacientů, průměrný systol. krevní tlak byl 111,3 ± 34 mmHg, defibrilovatelný rytmus u 8 (47,1 %) a průměrná šířka QRS 130,7 ± 30,8 ms, v těchto parametrech nebyl mezi skupinou ROSC a EKG žádný statistický rozdíl. Urgentní SKG byla indikována u 4 (23,6 %), celkem bylo koronarografováno 8 (47 %) pacientů. Signifikantní koronarografický nález byl přítomen u 6 (75 % z koronarografovaných), AKS potvrzena u 3 (17,6 %) a STEMI u 2 (11,8 %), PCI bylo provedeno u 6 (75 % koronarografovaných). Senzitivita pro STEMI je 40 %, specificita 65 %, pro AKS 18 %, resp. 48 %. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 3.

Deprese ST segmentu

Deprese ST segmentu jsou přítomny u 36 (27,8 %) pacientů po ROSC, průměrný systolický krevní tlak byl 124,4 ± 28,4 mmHg, defibrilovatelný rytmus u 25 (69,4 %) a šířka QRS v průměru 118,5 ± 26,7 ms. Urgentní SKG byla indikována u 11 (30,6 %), celkem bylo koronarografováno 24 (67 %) pacientů. Signifikantní koronarografický

Tab. 4. *ST deprese po ROSC a po příjmu*

	ST deprese	AKS	Signif. stenóza	PCI
ROSC	24,7 % (36/146)	36,1 % (13/36)	79,2 % (12/24)	52,4 % (12/23)
Příjem	31,5 % (46/146)	45,7 % (21/46)	86 % (25/31)	51,6 % (16/31)

nález byl u 19 (79,2 % z koronarografovaných) a diagnóza AKS potvrzena u 13 (36,1 %), z toho nonSTEMI u 10 (27,8 %), PCI bylo provedeno u 11 (52,4 %) z koronarografovaných pacientů. Senzitivita pro AKS je 36 %, specificita 43 %. Rozdíl mezi první a druhou křivkou je v mediánu (IQR) 60 (50–97,5) min. ST deprese jsou po příjetí přítomny u 46 (31,5 %), systolický krevní tlak je v průměru 116,5 ± 24,4 mmHg, defibrilovatelný rytmus u 36 (78,3 %) a šířka QRS v průměru 112,4 ± 22,3 ms, mezi první a druhou křivkou v těchto parametrech není statistický rozdíl. Urgentní koronarografie byla indikována 18 (39,1 %), celkem bylo koronarografováno 31 (67 %) pacientů. Signifikantní koronarografický nález byl přítomen u 25 (80,6 %) koronarografovaných) diagnóza ASK byla potvrzena u 21 (45,6 %) z koronarografovaných, nonSTEMI bylo diagnostikováno u 13 (30,4 %), PCI bylo provedeno u 16 (51,6 % z koronarografovaných). Senzitivita pro AKS je 46 %, specificita 45 %. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 4.

Diskuze

Celkem jsme v naší práci analyzovali 146 párů EKG u pacientů po zástavě oběhu bezprostředně po obnově oběhu a po přijetí do nemocnice. ST elevace mají pro diagnózu STEMI u OHCA nesignifikantně vyšší senzitivitu, pokud přetrvávají po příjmu, nicméně u obou skupin ST elevací je vysoká incidence signifikantní ICHS a PCI. ST elevace po ROSC mají vysokou specificitu. Normální EKG po ROSC má nízkou výpovědní hodnotu s překvapivě vysokým výskytem AKS, normální křivka po příjmu vylučuje AKS se 100% senzitivitou. LBBB má nízkou souvislost se STEMI a AKS, totéž platí pro ST deprese, nicméně obě skupiny vykazují vysokou incidenci signifikantních koronárních stenóz.

V poměrně recentní práci – retrospektivní analýza z Swedeheart registru – byly popsány koronarografické nálezy 1 133 pacientů a intervence v korelaci s EKG po příjetí (7). U ST elevací po přijetí měli signifikantní SKG nález 92,2 % vs. 93,1 % v naší studii, podobně to bylo s provedenou PCI 80,8 % vs. 77,3 % v naší práci, u LBBB byl signifikantní nález u 60 % vs. 75 % v naší práci, u ST depresí 71 % vs. 86 %, u normální křivky 67 % vs. 20 % v naší práci. Tato práce posuzovala jen křivky při přijetí a zařazeni byli jen pacienti, kteří měli provedenou SKG, což patrně vysvětluje narůstající rozdíl v nálezech signifikantních stenóz mimo ST elevací, u normální křivky je náš soubor příliš malý na relevantní porovnání. V německé práci (8), která hodnotila 77 pacientů po ROSC s ST elevacemi, byla senzitivita EKG po ROSC 88 % a specificita 69 %, v naší práci 79 %, resp. 90 %, defibrilovatelný rytmus mělo v německé práci 61 %, v naší pak 79 %. Rozdíl mezi křivkou po ROSC a při příjmu byl v mediánu 40 min u německé práce a 60 min v naší. Senzitivita a specificita pro STEMI byla po příjmu v německé práci 93 %, resp. 70 %, v naší 75 %, resp. 89 %. V německé práci byli zahrnuti pouze pacienti s ST elevacemi na iniciální křivce, v naší všichni i s možností změny tvaru křivky za transportu (po ROSC mělo ST elevace 52 %, po příjmu jen 36 %). V podobně velké práci z roku 2011 (9) mají ST elevace 88% senzitivitu a 84% specificitu pro AIM. Pokud jsou současně hodnoceny ST elevace a deprese, pak je senzitivita a specificita pro AIM 95 %, resp. 62 %. Když k ST elevacím a depresím přiřadili ještě nespecifické změny QRS a raménkové blokády, byla senzitivita a negativní prediktivní validita pro AIM 100 %, specificita 46 % a pozitivní prediktivní validita 52 %. To je velmi podobné 100% senzitivitě vyloučení AKS u příjmové křivky v naší práci. V této studii je hodnocena první interpretovatelná křivka. V tomto kontextu se jeví ST elevace a normální křivka jako nejvýtěžnější nález po OHCA, samotné ST deprese či LBBB mají jen malou vypovídající hodnotu, nicméně v kombinovaném hodnocení s ST elevacemi významně zvyšují diagnostickou výtěžnost směrem k AKS.

Limitací naší práce jsou malá velikost souboru z jednoho centra, data byla analyzována retrospektivně. Část dat nebylo možno hodnotit pro nedohledatelnost EKG křivek. Zejména u normálních EKG se může jednat o chybu malých čísel a z výsledků lze validně vyvodit pouze nízkou incidenci normální EKG křivky po resuscitaci.

Naše nálezy jsou ve shodě se současnými doporučeními, tj. u pacientů s ST elevacemi provést koronarografii neodkladně (vysoká senzitivita i specificita), u ostatních patologií výtěžnost křivek není vysoká, což koreluje s recentními doporučeními, kde pacient bez ST elevací, který je po resuscitaci hemodynamicky stabilní, může být iniciálně léčen konzervativně.

Závěrem lze z výsledků říci, že ST elevace mají pro diagnózu STEMI u OHCA nesignifikantně vyšší senzitivitu, pokud přetrvávají po příjmu, nicméně u obou skupin ST elevací je vysoká incidence signifikantní ICHS a PCI, ST elevace po ROSC mají vysokou specificitu. Normální EKG po ROSC má nízkou výpovědní hodnotu s překvapivě vysokým výskytem AKS, normální křivka po příjmu vylučuje AKS se 100% senzitivitou.

LITERATURA

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. On behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2016 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2016; 133: 231–232.
2. EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: Gräsner, Jan-Thorsten, Kaufmann, Marc Peratoner, Alberto Anselmi, Luciano Benvenuti, Breganzona Claudio et al. Resuscitation Volume 105, 188–195.
3. Nolan J, Soar J, Eikeland H. European Resuscitation Council (ERC) Chain of Survival. The chain of survival. Resuscitation 2006; 71: 270–271.
4. Perkins, Gavin D. Bossaert, Leo L, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. Resuscitation 2015; 95: 81–89.
5. Rajat D, Christine MA. Epidemiology and Genetics of Sudden Cardiac Death. Circulation 2012; 125(4): 620–637.
6. Ošťádal P, et al. Cardiac Arrest Centers. Joint Statement of Czech Professional Societies: Czech Acute Cardiac Care Association of the Czech Society of Cardiology, Czech Resuscitation Council, Czech Society of Intensive Care Medicine ČLS JEP, Czech Society of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care Medicine ČLS JEP, and Society for Emergency and Disaster Medicine ČLS JEP. Cor et Vasa 2017; 59: e196–e199.
7. Lagedal R, Elfwen L, Jonsson M, Lindgren E, Smekal D, Svensson L, James S, Nordberg P, Rubertsson S. Coronary angiographic findings after cardia arrest in relation to ECG and comorbidities, Resuscitation, article in press.
8. Muller D, Schnitzer L, Brandt J, Arntz HR. The Accuracy of an Out-of-Hospital 12-lead ECG for the Detection of ST-Elevation Myocardial Infarction Immediately After resuscitation, Ann. Emerg. Med 2008; 52.
9. Sideris G, Voicu S, Dillinger JG, et al. Value of post-resuscitation electrocardiogram in the diagnosis of acute myocardial infarction in out-of-hospital cardiac arrest patients. Resuscitation 2011; 82: 1148–1153.

V. Diskuze

Problematika mechanizované srdeční masáže začala být podrobněji studována po roce 2000. Konkrétně v roce 2002 byl do klinické praxe uveden systém LUCAS vyvinutý na univerzitě v Lundu (Lund University Cardiopulmonary Assist System). Později se objevily i jiné komerčně vyráběné systémy, například AutoPulse firmy Zoll či CorPulse a podobně. Snaha o vyvinutí mechanických prostředků ke kardiopulmonální resuscitaci byla vedena několika faktory.

Šlo zejména o neuspokojivé výsledky resuscitace mimonemocničních i nemocničních zástav oběhu a velmi problematickou dlouhodobou neurologickou prognózu těchto pacientů. V další řadě pak to byly technická obtížnost transportu pacientů za kontinuální resuscitace, zejména v podmínkách přednemocniční neodkladné péče, a technická neschůdnost provádění resuscitace při invazivních výkonech, například koronární intervence nebo zavádění mechanické podpory oběhu (ECMO). Současně hrála roli také snaha o standardizaci resuscitace v mechanickém slova smyslu, neboť ze známých dat vyplývá, že úspěšnost resuscitace závisí mimo jiné na hloubce komprese, její frekvenci, uvolňovacím tlaku mezi dvěma kompresemi a minimalizaci přerušení masáže během resuscitace, a to včetně podání defibrilačního výboje.

Prvotní práce se soustředily na průkaz efektu u zvířecích modelů a následně na bezpečnost a proveditelnost mechanizované masáže za transportu. Byl použit prasečímodel jako v tomto ohledu fyziologicky podobné zvíře při arteficiálně indukované komorové fibrilaci. Data prokázala signifikantní redukci intrathorakálního tlaku, signifikantně lepší koronární a cerebrální perfuzní tlaky při užití mechanizované masáže na prasečím modelu. Prvotní přístroj (LUCAS I) byl konstruován jako pistole, kde tlak pohánění kompresního mechanismu zajišťoval přívod kyslíku či vzduchu, což limitovalo jeho použití, a bylo rovněž nutné ověřit bezpečnost použití. Koncentrace kyslíku ve voze nikdy nepřekročila bezpečnou koncentraci a crash testy prokázaly stabilitu systému při nárazu za použití fantomu. Potud se vývoj mechanizované srdeční masáže vyvíjel slibně a bylo nutné ověřit jeho účinnost v porovnání s konvenční manuální masáží v klinické praxi. Mechanická účinnost a efektivita masáže v porovnání s manuální byla testována v klinickém scénáři za použití resuscitačního fantomu.

V randomizovaném pokusu mechanické proti manuální resuscitaci byla u LUCASE prokázána vyšší kvalita resuscitace co do správné frekvence, hloubky masáže a délky přerušování KPR, ale delší čas do první defibrilace. První data z klinické praxe byla

observačního charakteru a na kohortě 100 pacientů s mimonemocniční zástavou bylo použití LUCASE k mechanizované masáži bez zjevného efektu na 30denní přežívání jak u primárně defibrilovatelných, či nedefibrilovatelných rytmů a zástavy před svědky nebo beze svědků, pokud byla srovnána se známými daty 30denního přežívání při konvenční resuscitaci.

S ohledem na potenciálně nadějná experimentální a preklinické data a nejasný efekt užití mechanické srdeční masáže na přežívání pacientů a dlouhodobou neurologickou prognózu vyvstala nutnost provedení randomizovaných studií. Švédská studie LINC byla multicentrická randomizovaná, bylo do ní v průběhu let 2008–2012 v 6 regionálních záchranných službách zařazeno celkem 2 593 pacientů po mimonemocniční zástavě oběhu, vylučovacími kritérii byly: traumatická zástava oběhu, věk pod 18 let, těhotenství a tělesné proporce neodpovídající možnosti užití mechanizované srdeční masáže. Pacienti byli randomizováni 1:1 do skupin, kde jedna prováděla konvenční manuální resuscitaci a druhá použila v nejkratším intervalu mechanizovanou masáž pomocí systému LUCAS. Pro obě skupiny byly vypracovány terapeutické algoritmy v souladu s platnými guidelines a implementace časné defibrilace. Jako primární cíl bylo stanoveno 4hodinové přežívání po obnově oběhu a sekundární obnova spontánního oběhu a dobrý neurologický status (Cerebral performance capacity 1,2) při propuštění z JIP, nemocnice a po 1. a 6. měsíci. Průměrný věk pacientů byl 69,1 let, 67 % mužů. Dále 66 % pacientů prodělalo zástavu před svědky, 56 % svědků provádělo laickou resuscitaci, iniciálně defibrilovatelný rytmus mělo 29 % pacientů. Primárního cíle (4hodinové přežívání po obnově oběhu) bylo dosaženo u 23,6 % ve skupině s mechanickou resuscitací proti 23,7 % ve skupině s manuální, rovněž ani v jednom ze sekundárních cílů se obě skupiny statisticky významně nelišily. Výsledky této studie tedy neprokázaly rozdíl mezi mechanickou a manuální resuscitací v podmínkách přednemocniční zástavy oběhu. Druhá velká multicentrická randomizovaná studie PARAMEDIC probíhala v letech 2010–2013 ve Velké Británii. Do této multicentrické randomizované studie bylo zařazeno celkem 4 471 pacientů v poměru 1 : 2, 1 652 ve skupině s užitím LUCAS 2 a 2 819 v kontrolní skupině, vylučovacími kritérii byl věk pod 18 let, trauma jako příčina zástavy a těhotenství. Randomizace byla pragmatická formou clusterů, kdy o formě resuscitace rozhodoval první vůz záchranné služby na místě (buď vybaven LUCASEM 2, nebo ne). Jako primární cíl bylo stanoveno 30denní přežívání po obnově oběhu a sekundárním cílem byla obnova spontánní cirkulace přetrvávající do příjmu, 3měsíční a 12měsíční přežívání a 3měsíční přežívání s dobrým neurologickým výsledkem (Cerebral Performance Capacity 1,2). Ve skupinách LUCAS

2/manuální KPR byl věkový průměr 71/71,6 let, v obou skupinách u 63 % mužů byla předpokládaná kardiální etiologie zástavy 86/87 %. Zástava před svědky byla u 43 % v obou skupinách, laická resuscitace byla prováděna u 43 % / 44 %, medián času příjezdu záchranné služby byl 6,5/6,3 minut a primární defibrilovatelný rytmus byl přítomen u 23 % / 22 % pacientů. Nebyl pozorován rozdíl v primárním cíli, 30denní přežívání bylo přítomno u 6 % ve skupině LUCAS 2 a 7 % v kontrolní skupině. Rovněž nebyl pozorován významný rozdíl mezi skupinami ve všech sekundárních cílech, 32 % / 31 % v obnově spontánní cirkulace, 6 % / 6 % v 3měsíčním přežívání, 5 % / 6 % v 12měsíčním přežívání a 5 % / 6 % v 3měsíčním přežívání s dobrým neurologickým výsledkem. Obě studie tedy neprokázaly benefit užití mechanizované srdeční masáže v podmínkách přednemocniční zástavy oběhu ani co do úspěšnosti v obnově oběhu, ani v dlouhodobém přežívání a dlouhodobém přežívání v dobrém neurologickém stavu. V roce 2015 byla publikována metaanalýza zahrnující obě randomizované studie a další tři menší randomizované studie (celkem víc než 10 000 pacientů), kdy ve třech byl k mechanické resuscitaci použit systém LUCAS a ve dvou systém AutoPulse. V metaanalýze nebyl prokázán vyšší výskyt obnovy oběhu ve skupině s mechanizovanou masáží, navíc u systému AutoPulse bylo dokonce pozorováno nižší dosažení obnovy oběhu v porovnání s kontrolní skupinou. Pokud bylo analyzováno 30denní přežívání, pak mechanická resuscitace jen hraničně překročila Odds ratio nad 1 a nebyla hodnocena jako škodlivá. Dobrý neurologický výsledek (CPC 1,2) rovněž neprokázal lepší efekt mechanické masáže.

V naší práci jsme se zaměřili na užití mechanizované srdeční masáže v běžné klinické praxi. Šlo o prospektivní observační studii respektující reálnou klinickou praxi s jejími limitacemi a během více než 4 let bylo zařazeno 278 pacientů s mimonemocniční zástavou oběhu. Primárním endpointem byla obnova spontánní cirkulace a sekundárními 30denní a 180denní.

Dosáhli jsme ROSC u 30,6 % v non-LUCAS vs. u 25 % v LUCAS skupině bez statistické významnosti. Studie LINC ukázala, že ROSC bylo dosaženo u 34,6 % ve skupině manuální KPR vs. u 35,4 % při mechanické KPR . Studie PARAMEDIC ukázala, že ROSC bylo dosaženo u 31 % ve skupině manuální KPR vs. u 30 % při mechanické KPR. Metaanalýza poukázala na to, že nejsou rozdíly v obou skupinách. Tím pádem naše výsledky jsou konzistentní s publikovanou evidencí; pozorovali jsme pouze nesignifikantní trend k nižší obnově spontánního oběhu v LUCAS skupině.

Studie PARAMEDIC a LINC mají velmi podobné základní charakteristiky, ale medián od zavolání ZZS do jejího příjezdu byl 6,5 minuty (PARAMEDIC) vs. 13 minut

v naší studii. Tím pádem horší efekt může být spjat s prolongovaným příjezdem v mimoměstských regionech proti městským aglomeracím. Studie LINC též poukázala na to, že defibrilovatelný rytmus jakožto iniciální srdeční rytmus byl u 29 % pacientů vs. u 19,4 % v naší studii. V LUCAS skupině je defibribrilovatelný rytmus spjat s lepším outcome. Míra 30denního přežití byla 16,3 % v non-LUCAS skupině vs. 5,07 % v LUCAS skupině (p = 0,044).Tento výsledek je v kontextu známých dat unikátní. Naše práce uvádí observační data z reálné praxe, čili proti randomizovaným studiím může být zatížena více bias, nicméně reflektuje standardní klinický postup v terénu. Studie LINC monitorovala míru 30denního přežití: 8,5 % ve skupině manuální KPR vs. 8,6 % ve skupině mechanické KPR a studie PARAMEDIC 7 % vs. 6 %. Tím pádem jsme pozorovali horší 30denní outcome v intervenční větvi, což nebylo pozorováno v dalších studiích a nebylo potvrzeno 180denním outcomem.

Nepozorovali jsme žádné rozdíly v základních charakteristikách a markerech KPR v manuální non-LUCAS skupině v porovnání se studiemi LINC a PARAMEDIC, ačkoliv míra 30denního přežití byla vyšší (pouze laická KPR byla vyšší v naší studii 70,15 % vs. 57 % ve studii LINC a 43 % ve studii PARAMEDIC). Jedním z možných vysvětlení může být trauma, k němuž došlo během KPR. Můžeme spekulovat, že krátkodobý outcome naznačuje větší vliv traumatu spjatého s KPR na míru přežití; dlouhodobé přežití je více spjato s neurologickým stavem pacientů; nicméně současná data nejsou dostatečná k potvrzení této hypotézy. Dlouhodobé přežití ve studii LINC a PARAMEDIC jsou velmi podobná outcomu s dobrým neurologickým outcomem (CPC-cerebral perfomacne category 1, 2).

Jak je uvedeno v předchozím textu, původně nadějné předpoklady z experimentálních modelů a klinických simulací se v klinických studiích nepotvrdily. Randomizované studie ani metaanalýza neprokázala benefit mechanické masáže proti manuální. V některých parametrech se dokonce v naší studii a metaanalýze jeví jako škodlivá. Guidlines pro kardiopulmonální resuscitace z roku 2015 ve světle těchto dat nedoporučují rutinní užití mechanické srdeční masáže při kardiopulmonální resuscitaci. Jejich místo tak podle současných doporučení zůstává při transportu pacientů za kontinuální resuscitace a provádění invazivních výkonů při zástavě oběhu, například zavádění ECMO při extrakorporální resuscitaci. Otázkou však zůstávají faktory, které se mohou podílet na selhání mechanické srdeční masáže proti manuální v klinických studiích. Jedním z možných vysvětlení, jak už uvádí předchozí text, je trauma vznikající v souvislosti s resuscitací a potenciální možnost jejich podílu na výsledné mortalitě. Jak je

patrné z naší předchozí studie, bylo 30denní přežívání signifikantně nižší ve skupině resuscitované LUCASEM proti manuální a 180denní mortalita se již nelišila. Možným vysvětlením je vliv poranění v souvislosti s resuscitací na krátkodobou mortalitu, přičemž dlouhodobá je definována zejména neurologickým postižením. Již dříve zmiňovaná studie LINC obsahovala subanalýzu zaměřenou na poranění v souvislosti s resuscitací na základě pitevních nálezů. Celkem bylo analyzováno 222 pitevních nálezů ze studie LINC (počet byl limitován legislativou pro provádění pitev) a poranění byla ve skupině resuscitované LUCASEM signifikantně vyšší, ovšem tato poranění nebyla subjektivně patology hodnocena jako život ohrožující. Rozdíl byl definován zejména vyšší incidencí poranění žeber ve skupině s mechanickou masáží. V roce 2017 byla provedena randomizovaná studie zaměřená na bezpečnost užití mechanické srdeční masáže (hodnoceny byly systémy LUCAS 2 a AutoPulse) u mimonemocničních i nemocničních zástav, kdy nebyl prokázán rozdíl v život ohrožujících viscerálních poraněních v porovnání s manuální kompresí. Ke srovnání byly použity heterogenní metody (pitva, CT vyšetření, klinický obraz), rovněž incidence traumat byla nápadně nízká v porovnání s jinými studiemi. Rozhodli jsme se tedy přikročit k analýze dostupných dat a provést retrospektivní observační studii vycházející z pitevních nálezů pacientů zemřelých v průběhu kardiopulmonální resuscitace a následně pitvaných na ústavech soudního lékařství dvou velkých nemocnic, jedné pražské a jedné regionální. Z let 2016–2018 bylo analyzováno na 630 pitevních protokolů, z nichž 64 pacientů bylo resuscitováno pomocí mechanické masáže. Jednotlivé pitevní nálezy byly kategorizovány podle poranění jednotlivých orgánů a orgánových systémů. Podrobněji jsme se zaměřili na poranění skeletu, které je nejčastější. Vyvstal problém, jakým způsobem objektivizovat pitevní nálezy, resp. jak posoudit rozsah poranění a jejich možný podíl na smrti pacienta bez ohledu na základní příčinu zástavy oběhu. Rozhodli jsme se použít skórovací systém Asociace amerického automobilového průmyslu (the Association for the Advancement of Automotive Medicine), který již mnoho let vytváří a aktualizuje hodnoticí škály závažnosti poranění ve vztahu k rozsahu poranění jednotlivých orgánů a na základě přiřazené bodové hodnoty lze usuzovat na míru pravděpodobnosti úmrtí na dané poranění. Konkrétně jsme použili Abbreviated Injury Scale (AIS) score a New Injury Severity Score (NISS).

V naší studii nebyly žádné rozdíly mezi pohlavím, laickou KPR nebo etiologií srdeční zástavy mezi jednotlivými skupinami (např. mechanická vs. manuální), ale mechanická KPR byla signifikantně delší ($p = 0,0005$) a pacienti byli mladší ($p = 0,0067$). Obě skupiny měly stejnou incidenci poranění hrudních cév, plic, srdce, perikardu, pleury,

jater a sleziny. Zranění byla pozorována u 80 % pacientů, kteří byli resuscitováni manuálně, a u 87,5 % pacientů s mechanickou KPR. Nejčastější zranění byla poranění skeletu hrudníku v 85,5 % ve skupině manuální vs. 87,5 % ve skupině mechanické. Hodnota mediánu nejzávažnějšího poranění (dle skóre AIS) byla 3, což nebylo statisticky rozdílné, medián celkových poranění (NISS) byl 13 v obou skupinách (nízké riziko fatálního poranění). Když byla KPR data analyzována u LUCAS 2 v porovnání s manuální KPR, výsledky byly podobné, jen s vyšším počtem poranění perikardu ve skupině LUCAS 2. Pouze věk a laická KPR byly shledány jako nezávisle asociované faktory s nálezem poranění při pitvě. Ve skupině s mechanickou masáží byl patrný trend k vyššímu výskytu poranění vnitřních orgánů (27 % poranění po manuální masáži vs. 39 % po mechanické), ale rozdíl nedosáhl statistické významnosti. Tento trend však byl patrný při samostatné analýze poranění téměř všech konkrétních orgánů. Je tedy možné, že se vnitřní poranění orgánů podílela na horším 30denním přežívání. K prokázání této hypotézy by byla nutná multicentrická randomizovaná studie.

Byla provedena subanalýza studie LINC, která se zaměřovala na zranění asociovaná s mechanickou kompresí hrudníku. Mechanická KPR byla asociovaná se signifikantně vyšším počtem KPR indukovaných poranění, jež ale poranění nebyla považována za příčinu úmrtí. Tento rozdíl byl způsoben díky signifikantně vyšší incidenci fraktur žeber ve skupině mechanické KPR. Zjištěná data neukazují žádné rozdíly v celkovém počtu poranění (manuální/mechanická: 80 % / 87,5 % v naší studii vs. 75,9 % / 91,4 % v substudii Linc), naše studie také neukázala žádné rozdíly ve frakturách žeber (manuální/mechanická: 85,5 % / 87,5 % v naší studii vs. 64,6 % / 78,8 % ve studii švédské); ale incidence fraktur žeber byla vyšší v naší studii a stejně hodnota mediánu zlomenin žeber (medián: manuální/mechanická 10/10 žeber v naší studii vs. 7/6 žeber ve studii švédské). Navíc incidence fraktur sterna byla vyšší v naší studii (manuální/mechanická: 61,9 % / 71,9 % v naší studii vs. 54,2 % / 58,3 % ve studii švédské). Počet jiných druhů zranění byl velice nízký v obou studiích. Demografické porovnání obou studií, včetně délky doby trvání KPR a laické KPR, ukázalo podobné výsledky. Domníváme se, že švédská studie byla ovlivněna nízkým počtem provedených pitev ze zákona (zahrnuto jen 222 pitev). Příčina úmrtí byla subjektivní na základě názoru patologa bez jakékoliv objektivní metody hodnocení; každopádně švédská studie byla prospektivně designována spolu s randomizovaným pokusem, kdy naše analýzy byly designovány jako retrospektivní observativní studie. Pacienti v naší studii byli resuscitováni dle guidelines ERC 2015, ovšem pacienti ve studii švédské byli resuscitováni

dle guidelines z roku 2005.Rozdílné přístupy v KPR mohly tedy vést k vyšší incidenci zlomenin žeber nebo sterna v naší studii. Dvě malé observační studie navíc prokázaly vysokou incidenci a průkaznost poranění skeletu nebo kostí při použití mechanické KPR a nízkou průkaznost život ohrožujících poranění. V randomizované non-inferiorní studii LUCAS nebo AutoPulse zařízení (Zoll Medical, Chelmsford, MA, USA) nezpůsobily významně vyšší počet závažných nebo život ohrožujících viscerálních poranění v porovnání s manuální kompresí hrudníku, pacienti zde byli randomizováni do skupin LUCAS, AutoPulse nebo manuální KPR. Tato studie také zahrnula nemocniční i mimonemocniční srdeční zástavy dohromady a vyhodnocení poranění bylo provedeno za pomoci pitev, CT nebo klinického dotazníku přeživších. Tyto odlišné metody mohly způsobit zavádějící faktory; navíc počet poranění byl významně nižší v porovnání s jinými daty. Více než polovina pacientů měla srdeční zástavu uvnitř nemocnice, kdy byl signifikantně kratší čas zapnout a přiložit zařízení po manuální KPR v porovnání s mimonemocničními srdečními zástavami. Závažná poranění nejsou porovnatelná s předchozími studiemi; ale přítomnost poškození skeletu je překvapivě velmi nízká (pouze 50–60 % pacientů), fraktury sterna jen ve velmi nízkém počtu 3–6 %. Tento fakt může být vysvětlen rozdílnou metodikou evaluace poranění a rozdílným načasováním použití mechanických masážních zařízení u nemocničních a mimonemocničních srdečních zástav. Navíc klasifikace závažnosti poranění nebyla založena na žádné předchozí metodologii hodnocení poranění a její vztah s klinickým nálezem je nejasný.

Jak už je uvedeno v úvodu, současná doporučení European Society of Cardiology (ESC) a recentně též European Resuscitation Council (ERC) doporučují vznik center pro srdeční zástavu – Cardiac Arrest Center (CAC). Vychází se z observačních dat a jejich metaanalýzy, kdy léčba v terciárních centrech (zejména kardiovaskulárních) vede ke zlepšení přežívání a neurologického stavu. Tento efekt je přisuzován možnosti rychlé intervence ve smyslu koronarografie a angioplastiky, kontroly tělesné teploty, ale rovněž efektu velkoobjemového centra. Otázka bezpečnosti pravděpodobně výrazně delšího transportu kriticky nemocného pacienta v limitovaných podmínkách přednemocniční péče však zatím nebyla uspokojivě zodpovězena. V naší práci jsme prokázali, že směrování pacienta do centra pro srdeční zástavu prodlouží signifikantně délku transportu na dvojnásobek. Přesto nedochází k rozdílu v iniciálních hemodynamických a fyziologických parametrech (krevní tlak, saturace kyslíku, pH, sérový laktát, tělesná teplota), indikacích a dávkách katecholaminů v průběhu transportu a zejména není rozdíl v 30denním přežívání a ročním přežívání s dobrým neurologickým výsledkem. Délka transportu není asociována

s 30denním přežíváním. Existuje několik málo studií, které dospěly k závěru, že prodloužený transport pacienta po obnově oběhu není nebezpečný, nicméně některá data svědčí pro rizikovost transportu nad 30 minut. Jedna studie prokázala horší přežívání při převozu do nejbližší nemocnice v porovnání s terciárním centrem, jako kritérium však byla užita vzdálenost v kilometrech na základě post hoc vypočtených geografických parametrů, přičemž rozdíl mezi jednotlivými nemocnicemi byl velmi malý (medián 3,9 km). Použili jsme jako lépe vypovídající hodnotu reálný čas transportu, který zohledňuje geografické a technické podmínky a členitost komunikací. Podobně velká práce z Arizony dospěla k obdobným závěrům, že délka transportu není asociována s přežíváním, nicméně medián transportu byl pouhých 6,9 minuty.

Opatření v rámci postresuscitační péče mají dva základní úkoly: objasnění příčiny srdeční zástavy a její specifickou léčbu a opatření směřující k prevenci rozvoje a minimalizaci důsledků postresuscitačního syndromu. Jde o komplexní syndrom poškození organizmu v důsledku samotné zástavy oběhu a z patofyziologického hlediska též dějů spuštěných v postresuscitační fázi a v principu již nezávislých na vyvolávající příčině. Jedná se zejména o poškození mozku, kardiální dysfunkci v důsledku zástavy oběhu, ischemicko-reperfuzní poškození orgánů a tkání a dekompenzace premorbidních onemocnění. V rozvinuté formě pak dochází k aktivaci imunitních a koagulačních kaskád a v jejich důsledku ke klinickému stavu imitujícímu sepsi (volumdeplece, vasodilatace, endoteliální dysfunkce a poruchy mikrocirkulace). Základem kvalitní postresuscitační péče je zejména komplexní monitorace k časné identifikaci komplikací, udržování oběhu, ventilace a vnitřního prostředí, aby se minimalizovalo riziko progrese postresuscitačního syndromu. Jedním z důležitých aspektů diagnosticko-terapeutického algorytmu je vyloučení a případně časná léčba akutních koronárních syndromů.

Ačkoliv nejsou k dispozici data z randomizovaných studií, na základě četných observačních dat je zřejmé, že časná perkutánní koronární intervence (PCI) infarktové tepny zlepšuje přežívání a dobrý neurologický stav u pacientů po OHCA. Rovněž je známo z observačních studií, že signifikantní koronární nemoc má více než 70 % pacientů s OHCA. Panuje obecný konsenzus stran postupu u pacientů, kteří po mimonemocniční zástavě oběhu mají na EKG známky elevací ST segmentu či blokády levého raménka Tawarova (LBBB), neboť komorová fibrilace v časné fázi akutního infarktu s ST elevacemi je častou příčinou mimonemocniční zástavy oběhu jako první manifestace akutního koronárního syndromu. U pacientů s podezřením na akutní koronární syndrom je v takovém případě indikována urgentní koronarografie a v případě indikace bezprostřední

koronární angioplastika (PCI). Stejný přístup je volen i u pacientů po OHCA se stejným EKG nálezem. Data vycházejí z 15 observačních studií prokazujících mortalitní benefit u takovýchto pacientů při časné invazivní strategii. Takoví pacienti by tedy měli být urgentně transportování z místa zástavy přímo do kardiocentra k urgentní koronarografii, v tomto duchu hovoří i Guidelines ESC.

O poznání komplikovanější je rozhodování o provedení koronarografie u pacientů bez ST elevací na EKG. Výše citovaná Guidlines ESC z roku 2017 doporučují zvážení provedení koronarografie u pacientů po resuscitaci, pokud je vysoké podezření na probíhající ischemii myokardu ve třídě IIA (mělo by být zváženo), ovšem na základě nejnižší úrovně znalostí C. Jde zejména o větší observační studie, kde nález na EKG bez ST elevací nevylučuje koronární okluzi. Například retrospektivní observační studie s 240 pacienty, která porovnávala časnou invazivní (méně 6 hodin) a pozdně invazivní (více než 6 hodin) strategii, prokázala lepší poměr přežitých k propuštění (72 % vs. 49 %, p = 0,001). Pacient po přijetí na urgentní příjem či jednotku intenzivní péče (JIP) by měl projít základním diagnostickým managementem, a pokud je přítomna hemodynamická či elektrická nestabilita nebo podezření na probíhající ischemii (suspektní anamnéza, příznaky ischemie před zástavou, defibrilovatelný iniciální rytmus, EKG změny a echokardiografický nález), měli bychom zvážit provedení časné koronarografie (do 2 hodin) po iniciálním diagnostickém zhodnocení. Pacienti s nízkým rizikem by měli absolvovat iniciální léčbu na JIP (komplexní resuscitační péče a mírná terapeutická hypotermie) a v horizontu dní, zejména pak s ohledem na neurologickou prognózu (koronární intervence bez dobrého neurologického stavu nedává smysl) znovu zvážit provedení koronarografie. Ta by měla být zvážena, pokud se u pacienta objeví známky elektrické či hemodynamické nestability. Multicentrická randomizovaná studie COACT se jako první zabývala otázkou přímého porovnání obou těchto strategií a testovala hypotézu, že okamžitá koronarografie a eventuálně PCI je superiorní před odloženou koronarografií a PCI. Celkem bylo randomizováno 552 pacientů s obnovou oběhu po mimonemocniční zástavě na podkladě defibrilovatelného rytmu a bez známek STEMI na EKG. Podstoupili buď okamžitou koronarografii, nebo odloženou po zlepšení neurologického stavu (většinou po propuštění z JIP). Primární outcome bylo 90denní přežívání a sekundární 90denní přežívání s dobrým neurologickým výsledkem, lehkým nebo středním postižením. Dále myokardiální léze na základě biochemických parametrů, akutní renální poškození a nutnost hemodialýzy, neurologický status při propuštění z JIP, markery šoku, rekurence arytmie s nutností defibrilace či kardioverze, trvání umělé plicní ventilace, závažná krvácení a doba

do zahájení mírné terapeutické hypotermie. Mezi oběma randomizačními skupinami nebyl signifikantní rozdíl v žádném ze sledovaných primárních a sekundárních endpointů. Jedno z možných vysvětlení rozdílu ve výsledcích proti observačním datům (např. observační studie z roku 2012 vykazuje 26 % culprit lézí) je jen 5% incidence nálezu trombotické okluze a převážně nález stabilních lézí, jejichž intervence nemá na prognózu vliv, jak je již známo z dřívějších dat. Rovněž větší část mortality jde na vrub neurologického postižení, které koronární intervence jistě neovlivní. Je tedy zjevné, že závažné neurologické postižení exkluduje pacienta k urgentní koronarografii, bohužel tento pacientův status není možné v iniciální fázi hospitalizace zjistit u naprosté většiny z nich. Podrobně se algoritmu časné invazivní strategie věnuje dokument na základě expertního konsenzu Evropské asociace pro perkutánní kardiovaskulární intervence z roku 2014. U pacientů při vědomí se postupuje podle standardních doporučení pro revasklularizaci. Podle tohoto doporučení mají být pacienti bez ST elevací na postresuscitačním EKG observováni na urgentním příjmu či JIP, doplněny jsou anamnéza, laboratorní hodnoty, echokardiografie a eventuálně CT hlavy a hrudníku, a pokud není zjevná nekoronární příčina zástavy oběhu a nelze prognózu pacienta označit za nepříznivou, má být provedena koronarografie, a to optimálně do 2 hodin od přijetía to zejména u pacientů bez ST elevací s vysokým rizikem (elektrická či hemodynamická nestabilita, dynamické změny EKG, srdeční selhávání). Ve svých doporučeních vychází skupina expertů z observačních studií a jejich metaanalýz, kde i přes heterogenitu dat je časná invazivní strategie nezávisle spojena s lepším přežíváním i neurologickým outcomem. Recentní guidelines pro resuscitaci ERC 2021 doporučují podobný postup s tím, že na základě výsledků studie COACT je možno u stabilních pacientů bez ST elevací na EKG zvážit konzervativní postup a koronarografii provádět odloženě a po ozřejmení neurologického stavu.

Jak vyplývá z výše uvedeného textu, jedno z prvních a základních kritérií k posouzení dalšího postupu, zejména časování provedení koronarografie, je EKG křivka. Jde o jednoduchou metodu aplikovatelnou i v přednemocniční péči. Nicméně je poměrně překvapivé, že existuje jen několik nevelkých prací, které se věnují problematice EKG po zástavě oběhu, a to ještě téměř vždy zúžené na problematiku ST elevací, ačkoliv jinak jde o jednu z nejvíce zkoumaných diagnostických metod vůbec. Ze známých dat nevyplývá, zda je účelnější vycházet z křivky natočené na místě zástavy či až po přijetí do nemocnice, neboť křivka bezprostředně po obnově oběhu může být ovlivněna například hemodynamickými změnami způsobenými hypoperfuzí při zástavě oběhu. V poslední

práci jsme se věnovali této problematice podrobněji a provedli jsme retrospektivní analýzu EKG křivek z vlastního OHCA registru.

Porovnávali jsme křivky bezprostředně po obnově oběhu a po přijetí do nemocnice, popsali jsme četnost jednotlivých nálezů a jejich korelaci s koronarografickými nálezy a závěrečnou diagnózou. Rovněž jsme stanovili senzitivitu a specificitu jednotlivých křivek.

Celkem jsme v naší práci analyzovali 146 EKG křivek u pacientů po zástavě oběhu bezprostředně po jeho obnově a po přijetí do nemocnice. ST elevace mají pro diagnózu STEMI u OHCA nesignifikantně vyšší senzitivitu, pokud přetrvávají po příjmu, nicméně u obou skupin ST elevací je vysoká incidence signifikantní ICHS a PCI. ST elevace po ROSC mají vysokou specificitu. Normální EKG po ROSC má nízkou výpovědní hodnotu s překvapivě vysokým výskytem AKS, normální křivka po příjmu vylučuje AKS se 100% senzitivitou. LBBB má nízkou souvislost se STEMI a AKS, totéž platí pro ST deprese, nicméně obě skupiny vykazují vysokou incidenci signifikantních koronárních stenóz.

V poměrně recentní práci – retrospektivní analýza z Swedeheart registru – byly popsány koronarografické nálezy 1 133 pacientů a intervence v korelaci s EKG po přijetí. U ST elevací po přijetí měli pacienti signifikantní SKG nález 92,2 % vs. 93,1 % v naší studii, podobně to bylo s provedenou PCI 80,8 % vs. 77,3 % v naší práci, u LBBB byl signifikantní nález u 60 % vs. 75 % v naší práci, u ST depresí 71 % vs. 86 %, u normální křivky 67 % vs. 20 % v naší práci. Tato práce posuzovala jen křivky při přijetí a zařazeni byli jen pacienti, kteří měli provedenou SKG, což patrně vysvětluje narůstající rozdíl v nálezech signifikantních stenóz mimo ST elevace, u normální křivky je náš soubor příliš malý na relevantní porovnání. V německé práci, která hodnotila 77 pacientů po ROSC s ST elevacemi, byla senzitivita EKG po ROSC 88 % a specificita 69 %, v naší práci 79 %, resp. 90 %, defibrilovatelný rytmus mělo v německé práci 61 %, v naší pak 79 % pacientů. Rozdíl mezi křivkou po ROSC a při příjmu byl v mediánu 40 min u německé práce a 60 min v naší. Senzitivita a specificita pro STEMI byly po příjmu v německé práci 93 %, resp. 70 %, v naší 75 %, resp. 89 %. V německé práci byli zahrnuti pouze pacienti s ST elevacemi na iniciální křivce, v naší všichni i s možností změny tvaru křivky za transportu (po ROSC mělo ST elevace 52 %, po příjmu jen 36 %). V podobně velké práci z roku 2011 mají ST elevace 88 % senzitivitu a 84 % specificitu pro AIM. Pokud jsou současně hodnoceny ST elevace a deprese, pak je senzitivita a specificita pro AIM 95 %, resp. 62 %. Když k ST elevacím a depresím přiřadili ještě nespecifické změny QRS komplexu a raménkové blokády, byly senzitivita a negativní prediktivní validita pro AIM 100 %,

specificita 46 % a pozitivní prediktivní validita 52 %. To je velmi podobné 100% senzitivitě vyloučení AKS u příjmové křivky v naší práci. V této studii je hodnocena první interpretovatelná křivka.

V tomto kontextu se jeví ST elevace a normální křivka jako nejvýtěžnější nález po OHCA, samotné ST deprese či LBBB mají jen malou vypovídající hodnotu, nicméně v kombinovaném hodnocení s ST elevacemi významně zvyšují diagnostickou výtěžnost směrem k AKS.

VI. Závěr

Naše první práce došla k závěru, že použití automatické hrudní komprese se systémem LUCAS nebylo asociováno se zlepšením míry přežití po mimonemocniční zástavě. V naší práci je signifikantně vyšší 30denní mortalita pacientů, u nichž byl použit LUCAS, přičemž 180denní mortalita se v obou skupinách neliší. Výsledek vyšší 30denní mortality je v rámci známých dat unikátní. Výsledky byly konzistentní u kardiální i nekardiální etiologii zástav. Pozorovali jsme signifikantně vyšší konverzi na defibrilovatelný rytmus ve skupině LUCAS.

Druhá práce navazuje bezprostředně na práci první. Incidence závažných poranění sdružených s KPR byly dle pitevních nálezů bez rozdílu ve skupinách manuální versus mechanické KPR. Délka trvání mechanické KPR (např. s LUCAS) byla významně delší a vyústila ve významně vyšší počet poranění perikardu, ale neovlivnila celkovou závažnost poranění dle skórovacích systémů. Naše hypotéza – vyšší počet poranění asociovaných s mechanickou srdeční masáží v porovnání s masáží manuální – nebyla v této studii potvrzena.

Pokud tedy shrneme současné poznatky o mechanizované srdeční masáži, lze na základě známých poznatků dospět k následujícím faktům. Přístroje byly konstruovány s předpokladem efektivnější a standardizované komprese hrudníku, která by byla ve výsledku účinnější než konvenční manuální nepřímá masáž srdce. Tyto předpoklady potvrzovaly iniciální studie na zvířecích modelech a data simulovaných klinických situací za použití resuscitačních fantomů. Následné observační a randomizované studie však neprokázaly vyšší účinnost mechanizované masáže proti manuální co do obnovy oběhu, středně a dlouhodobého přežívání a přežívání s dobrým neurologickým výsledkem. Podrobně byla analyzována traumata, která jsou způsobena resuscitací. Celkový výskyt traumat ani jejich závažnost a možný podíl na úmrtí pacienta bez ohledu na příčinu zástavy se však mezi manuální a mechanizovanou srdeční masáží signifikantně neliší. Stále tedy není zřejmé, existují-li faktory, které nepříznivě ovlivňují efekt mechanizované masáže. Některá data z posledních let naznačují na základě echokardiografických nálezů za probíhající resuscitace možný vliv anatomických poměrů, respektive obstrukce výtokového traktu levé komory na neefektivní masáži. Identifikace vhodných anatomických poměrů, pokud je vůbec možná, však zatím nebyla v literatuře popsána. O případné lepší efektivitě mechanizované masáže při určité anatomické konformaci lze tedy jen spekulovat. Současná odborná doporučení pro kardiopulmonální resuscitaci

nedoporučují rutinní užití mechanizované srdeční masáže na základě současných poznatků, jejich místo je v tuto chvíli vyčleněno pro specifické situace, kde není relevantní alternativa. Jedná se zejména o transport za kontinuální masáže a provádění intervenčních výkonů, například koronární angioplastiky či zavádění ECMO podpory za kontinuální resuscitace.

Třetí práce prokázala, že pokud jsou pacienti po mimonemocniční zástavě oběhu transportováni do centra pro srdeční zástavu místo nejbližší regionální nemocnici, je čas transportu signifikantně delší. Nedochází však k rozdílu v iniciálních hemodynamických parametrech při přijetí a ani není rozdíl v přežívání pacientů či přežívání v dobrém neurologickém stavu. Proto se prolongovaný transport do regionálního centra jeví jako bezpečný.

Závěrečná práce v souhrnu říká, že ST elevace mají pro diagnózu STEMI u mimonemocniční zástavy oběhu nesignifikantně vyšší senzitivitu, pokud přetrvávají po příjmu, nicméně u obou skupin ST elevací (po obnově oběhu a při příjmu) je vysoká incidence signifikantní ICHS a PCI a ST elevace po obnově oběhu mají vysokou specificitu. Normální EKG bezprostředně po obnově oběhu má nízkou výpovědní hodnotu s překvapivě vysokým výskytem AKS. Pokud je natočena normální křivka po příjmu do nemocnice, je AKS vyloučeno se 100% senzitivitou.

V této práci jsem se pokusil shrnout některé významné aspekty péče o pacienta s mimonemocniční zástavou oběhu ve vztahu k prevenci poškození orgánových systémů jak při samotné resuscitaci, tak při následné postresuscitační péči. V práci jsou zahrnuty 4 původní práce autora, které se k tomuto tématu vztahují v kontextu známé evidence a doporučení.

Jsou zde shrnuty současné poznatky o epidemiologii mimonemocničních zástav, kdy jsou dlouhodobé výsledky stále velmi neuspokojivé. Od implementace nových guidlines pro resuscitaci v roce 2015 došlo k výraznému nárůstu počtu laických resuscitací, telefonicky asistovaných resuscitací a resuscitací pouze kompresemi hrudníku, což vedlo k jistému nárůstu přežívání, na druhou stranu optimismus poněkud kazí dlouhodobé výsledky ze studie PARAMEDIC 2. V tomto ohledu se jako možná perspektiva jeví prokázaný nárůst přežívání při centralizaci péče v koncepci budování cardiac arrest center, byť jde zatím jen o data observační a retrospektivní bez ověření v randomizovaných studiích. CAC je definováno jako high-volume pracoviště, které má k dispozici katetrizační laboratoř s možností PCI 24/7, možnost nonstop echokardiografie a zobrazovacích metod (CT, NMR), disponuje dostatečným počtem intenzivních lůžek a je

schopno kdykoliv provádět perikardiocentézu, dočasnou stimulaci a kontrolu tělesné teploty, eventuálně možnost zavedení mechanické podpory oběhu.

V přednemocniční péči jsme se zaměřili na efekt užití mechanizované srdeční masáže, která se jevila perspektivně z hlediska experimentálních dat a testů proveditelnosti. V randomizovaných studiích ovšem jejich efekt proti konvenční masáži nebyl prokázán. Naše práce potvrdila tyto závěry z hlediska observačních dat z běžné praxe, a dokonce otevřela otázku možné škodlivosti z hlediska horšího 30denního přežívání. Proto jsme se následně soustředili na možné příčiny selhání a prevenci orgánového postižení při mechanizované masáži. Předpoklad, že selhání souvisí s vyšší incidencí resuscitačních poranění, se v našich datech neprokázal. V současné době se jeví jako možná příčina na základě nevelké studie možnost vlivu anatomických poměrů těla na efekt masáže, nicméně hlubší poznatky a případně identifikace skupin pacientů, kteří by mohli z mechanické masáže profitovat, zatím chybí.

V nemocniční fázi se práce věnuje problematice časné rizikové stratifikace a diagnostického algoritmu k efektivní diagnostice příčiny zástavy. Zejména jde o časování a časnou indikaci koronarografie jako metody intervence směřující k odvrácení pokračování ischemie myokardu jako nejčastější příčiny mimonemocničních zástav oběhu a prevence dalšího rozvoje kardiogenního šoku a multiorgánového selhání. V tomto ohledu je situace jednoduchá, pokud EKG vykazuje známky transmurální ischemie a postup je analogický jako u STEMI infarktů bez zástavy oběhu. U ostatních nálezů je časná indikace vhodná u pacientů hemodynamicky či elektricky nestabilních a pacientů se známkami pokračující ischemie. Rutinní časná koronarografie nejspíše na základě výsledků randomizované studie nebude paušálně doporučována. V této souvislosti je uvedena naše observační studie EKG nálezu bezprostředně po resuscitaci a po příjmu do nemocnice a jejich vztah ke koronarografickým nálezům a výsledné diagnóze. Kromě nálezů ST elevací vykazují jiné patologie křivky nízkou senzitivitu a specificitu k akutním koronárním syndromům, nicméně incidence signifikantních koronárních stenóz je i u nich vysoká.

Výsledky předložené v disertační práci mimo jiné poukazují na kontinuitu přednemocniční a nemocniční péče o pacienty po mimonemocniční zástavě oběhu s potenciálním důsledkem na jejich přežívání, neboť nedostatečnost jedné složky limituje výsledky té druhé. Souvislost mezi přednemocniční a nemocniční péčí o pacienty má tedy zjevný dopad na celkové výsledky léčby. Zásadní význam má soustředění se na prevenci postižení srdce, mozku a ostatních orgánů, které začíná již laickou resuscitací, pokračuje rozšířenou odbornou resuscitací a následující nemocniční péčí. Soustředění se na prevenci

orgánového postižení ve fázi přednemocniční a nemocniční představuje jeden z možných efektivních postupů ke zlepšení zatím nedostatečných výsledků péče o pacienty po mimonemocniční zástavě oběhu.

VII. Souhrn

Abstrakt

Tato práce shrnuje formou 4 původních publikací výsledky autora týkající se mimonemocničních zástav oběhu.

První prací je prospektivní observační studie porovnávající vliv mechanizované srdeční masáže v porovnání s manuální na 30denní a 180denní přežívání pacientů s mimonemocniční zástavou oběhu. Celkem bylo zařazeno 278 pacientů – z toho 144pacientů po mechanizované (LUCAS) a 134 pacientů po manuální (non-LUCAS) srdeční masáži. Nenašli jsme žádné signifikantní rozdíly v obnově spontánního oběhu (ROSC) (25 % LUCAS vs. 30,6 % v non-LUCAS, p = 0,35). V LUCAS skupině jsme pozorovali signifikantně více konverzí z nedefibrilovatelného na defibrilovatelný rytmus (20,7 % vs. 10,10 % v nonLUCAS, p = 0,04). 30denní přežití bylo signifikantně horší v LUCAS skupině (5,07 % vs. 16,31 % v non-LUCAS skupině, p = 0,044). U 180denního sledování jsme nepozorovali signifikantní rozdíly.

Druhá práce řešila poranění při mechanizované srdeční masáži jako možný důvod nedostatečného efektu na přežívání. Šlo o retrospektivní observační multicentrickou studii, celkem bylo zařazeno 630 pitvaných pacientů zemřelých v průběhu resuscitace s manuální či mechanickou masáží. Ve skupině s mechanickou masáží byl patrný trend k vyššímu výskytu poranění vnitřních orgánů (27 % poranění po manuální masáži vs. 39 % po mechanické), ale rozdíl nedosáhl statistické významnosti. Tento trend však byl patrný při samostatné analýze poranění téměř všech konkrétních orgánů. Je tedy možné, že se vnitřní poranění orgánů podílela na horším 30denním přežívání. K průkazu této hypotézy by byla nutná multicentrická randomizovaná studie.

Třetí práce se věnuje otázce délky transportu pacientů po obnově oběhu do specializovaného kardiocentra a celkem bylo sledováno 214 pacientů po obnově oběhu. V publikaci jsme prokázali, že transport ze vzdálenějších oblastí přímo do kardiocentra (bypassování nejbližší místní nemocnice) trvá sice samozřejmě déle než transport osob žijících blíže kardiocentru (40.5 min [IQR 28.3–55 min] proti 20 min [IQR 13–34 min],p < 0.0001), ale vstupní hemodynamické a fyziologické hodnoty i 30denní mortalita a docílení 1ročního dobrého neurologického výsledku jsou obdobné. Nepřímo tedy lze usuzovat, že v rámci regionu je transport těchto nemocných ze všech míst do jednoho plně vybaveného kardiocentra bezpečný.

Poslední část se věnuje problematice časného diagnostického algoritmu a zde je prezentována původní práce věnující se EKG nálezům časně po obnově oběhu a při přijetí do nemocnice a jejich vztahu ke koronarografickým nálezům a výsledné diagnóze. Jde o retrospektivní observační studii čítající 146 pacientů po mimonemocniční zástavě. V naší práci jsme prokázali, že ST elevace mají pro diagnózu STEMI u OHCA nesignifikantně vyšší senzitivitu, pokud přetrvávají po příjmu, nicméně u obou skupin ST elevací je vysoká incidence signifikantní ICHS a PCI. ST elevace po obnově oběhu (ROSC) mají vysokou specificitu. Normální EKG bezprostředně po obnově oběhu má nízkou výpovědní hodnotu s překvapivě vysokým výskytem AKS. Pokud je natočena normální křivka po příjmu do nemocnice, je AKS vyloučeno se 100% senzitivitou, ostatní patologie (deprese ST, LBBB) mají nízkou vypovídající hodnotu.

Abstract

The publication summarises in four original papers the authors' results in out-of-hospital cardiac arrest (OHCA).

The first paper presents a prospective observational study comparing the effect of mechanical chest compression (LUCAS) and manual chest compression (non-LUCAS) on the 30-day and 180-day survival rate of the patients affected by OHCA. The study included 278 patients (144 underwent mechanical chest compression – LUCAS, and 134 manual chest compression – non-LUCAS). There were no significant differences in restoration of spontaneous circulation (ROSC): (25% in LUCAS vs 30.6% in non-LUCAS, p = 0,35). However, we observed significantly more conversions to shock rhythm in the LUCAS group (20.7% vs 10.10%, p = 0,04). The 30-day survival rate was significantly worse in the LUCAS group (5.07% vs 16.31% in non-LUCAS, p = 0,044). In the case of 180-day survival, no significant differences were detected (9.42% in LUCAS vs 5.45% in non-LUCAS, p = 0,25).

The second study examined mechanical chest compression-related injuries as a possible explanation for the mechanical compression failure in survival rates. This retrospective observational study relied on 630 patients who died during CPR that involved mechanical or manual chest compressions. The data were drawn from autopsy reports of all patients. A higher incidence of visceral damage was detected in the mechanical compression group (27% in the manual compression group vs 39% in the mechanical compression group); however, the incidence was not statistically significant. Such a trend was apparent in almost all analyses of individual organ injuries. It is possible that the worse 30-day survival rate reported in the previous study may have been influenced by organ injuries. A randomised clinical trial would be required to confirm this observation

The third article dealt with the length of transfers of patients after OHCA to a specialised cardiac centre. The study included 214 patients successfully resuscitated after OHCA. Transport time was significantly longer in the CAC group (40.5 minutes [IQR 28.3-55 minutes] versus 20 minutes [IQR 13-34 minutes], p<0.0001); however, the initial hemodynamic parameters, 30-day mortality, and 1-year good neurological outcome were unimpaired. Thus, we can conclude that regional transport of OHCA patients to a central cardiac centre is safe

The last paper summarised the early diagnostic approach after OHCA and presented original research on ECG findings following early ROSC, hospital admission

and their relationship to coronary angiography results and final diagnosis. This retrospective observational study included 146 patients who underwent OHCA. In the present study, ST-segment elevations show high sensitivity for myocardial infarction (AMI) - (not significantly more if they persist after the hospital admission) and a high incidence of significant coronary angiography and PCI outcomes. In addition, the post-ROSC ST-segment elevations show a high specificity. The standard post-ROSC ECG scores have low sensitivity and specificity; however, a typical post-admission ECG ruled out acute coronary syndrome (ACS) with 100% sensitivity. Other findings, such as ST depression, LBBB, appeared to have low sensitivity and specificity.

VIII. Literatura

1. Gräsner JT, Wnent J, Herlitz J et al. Survival after out-of-hospital cardiac arrest in Europe – Results of the EuReCa TWO study. Resuscitation. 2020 Mar 1;148:218-226. doi: 10.1016/j.resuscitation.2019.12.042. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32027980.

2. Tranberg T, Lippert FK, Christensen EF et al. Distance to invasive heart centre, performance of acute coronary angiography, and angioplasty and associated outcome in out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide study. Eur Heart J. 2017 Jun 1;38(21):1645-1652. doi: 10.1093/eurheartj/ehx104. PMID: 28369362; PMCID: PMC5451896.

3. Gräsner JT, Lefering R, Koster RW et al. EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: A prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. Resuscitation. 2016 Aug;105:188-95. doi: 10.1016/j.resuscitation.2016.06.004. Epub 2016 Jun 16. Erratum in: Resuscitation. 2016 Dec;109:145-146. PMID: 27321577.

4. Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL et al. ERC Guidelines 2015 Writing Group. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. Resuscitation. 2015 Oct;95:1-80. doi: 10.1016/j.resuscitation. 2015.07.038. Epub 2015 Oct 15. PMID: 26477410.

5. Yan S, Gan Y, Jiang N et al. The global survival rate among adult out-of-hospital cardiac arrest patients who received cardiopulmonary resuscitation: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2020 Feb 22;24(1):61. doi: 10.1186/s13054-020-2773-2. PMID: 32087741; PMCID: PMC7036236.

6. Perkins GD, Ji C, Deakin CD, Quinn T et al. A Randomized Trial of Epinephrine in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. N Engl J Med. 2018 Aug 23;379(8):711-721. doi: 10.1056/NEJMoa1806842. Epub 2018 Jul 18. PMID: 30021076.

7. Debaty G, Segal N, Matsuura T, Fahey B, Wayne M, Mahoney B, Frascone R, Lick CH, Yannopoulos D. Hemodynamic improvement of a LUCAS 2 automated device by addition of an impedance threshold device in a pig model of cardiac arrest. Resuscitation 95 (2015) 202-222.

8. Gates S, Smith JL, Ong GJ, Brace SJ, Perkins GD. Effectiveness of the LUCAS device for mechanical chest compression after cardiac arrest: systematic review of experimental, observational and animal studies. Heart 2012 (98):908-913

9. Putzer G, Braun P, Zimmermann A, Pedross F, Strapazzon G, Brugger H, Paal P. LUCAS compared to manual cardiopulmonary resuscitation is more effective during helicopter rescue-a prospective, randomised, cross-over manikin study. Am J of Emergency Medicine 2013 (31), 384-389

10. Rubertsson S, Lindgren E, Smekal D, Ostlund O, Silfverstolpe J, Lichtved R, Boomars R, Ahlstedt B, Skoog G, Kastberg R, Halliwell D, Box M, Herlitz J, Karlsten R. Mechanical Chest Compression and Simultaneous Defibrilation vs Conventional Cardiopulmonary Resuscitation in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. JAMA January 1, 2014.Volume 311, Number 1

11. Perkins D, Lall R, QuinnT, Deakin Ch, Cooke M, Horton J, Lamb SE, Slowther AM, Woollard M, Carson A, Smyth M, Whitefield R, Williams A, Pocock H, Black J, Wright J, Han K, Gates S. Mechanical versus manual chest compression for out-of-hospital cardiac arrest (PARAMEDIC): a pragmatic, cluster randomised trial. Lancet vol 385 March 14, 2015

12. Nolan, J. P., Soar, J., Zideman, D. A., Biarent, D., Bossaert, L.L.,Deakin,C.,Koster,R. W.,Wyllie,J.,Böttiger,B., on behalf of the European Resuscitation Council GuidelinesWriting Group. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010.Section 1.Executive summary. Resuscitation, 2010. 81, p.1219–1276.

13. Smekal D.,Lingren E., Sandler H., Johansson J., Rubertsson S. CPR-related injuries after manual or mechanical chest compressions with KUCAS device: A multicentre study of victim after unsuccessful resuscitation. Resuscitation 85 (2014) 1708-1712

14. Giraud R., Siegenthaler N., Schlusser O., Kalangos A., Muller H., Bendjelid K., Banfi C. The LUCAS 2 chest compression device is not always efficient: An echographic confirmation. Ann Emerg Med. 2015,65:23-26

15. Koster RW, Beenen LF, Boom E, Spijkerboer A, Tepaske R, Wall A, Beesems S, Tijssen J. Safety of mechanical chest compression devices AutoPulse and LUCAS in cardiac arrest: a randomized clinical trial for non-inferiority. European Heart Journal (2017) 38. 3006-3013

16. Pinto DC, Haden-Pinneri K, Love JC. Manual and automated cardioplumonary resuscitation: a comparison of associated injury patterns. J Forensci Sci. 2013 Jul:58(4)

17. Lardi C, Egger C, Larribau R, Niquille M, Mangin P, Fracasso T. Traumatic injuries after mechanical cardiopulmonary resuscitation (LUCAS): a forensic autopsy study. Int J Legal Med. 2015 Sep: 129(5).

18. Catena E, Ottolina D, Fossali T, Rech R, Borghi B, Perotti A, Ballone E, Bergomi P, Corona A, Castelli A, Colombo R. Association between left ventricular outlow tract opening and successful resuscitation after cardiac arrest. Resuscitation, 2019, May 138: 8-14.

19. Gennarelli TA, Wodzin E. AIS 2005: A contemporary injury scale. Injury 2006;37:1083-91.

20. Lesko MM, Woodford M, White L, O'Brien SJ, Childs C, Lecky FE. Using Abbreviated Injury Scale (AIS) codes to classify computed tomography (CT) features in the Marshall System. BMC Med Res Methodol 2010;10:72.

21. Peitzman AB, Rhodes M, Schwab CW, Yealy DM, Fabian TC (2002). The Trauma Manual. Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins. pp. 29–30. ISBN 0-7817-2641-7.

22. Lavoie A, Moore L, LeSage N, Liberman M, Sampalis JS. The new injury severity score: A more accurate predictor of in-hospital mortality than the injury severity score. J Trauma 2004;56:1312-20.

23. Osler T, Baker S, Long W. A modification of the injury severity score that both improves accuracy and simplifies scoring. J Trauma 1997;41:922-6.

24. Brenneman FD, Boulander BR, Mclellan BA, et. al. Measuring injury severity: time for change? J Trauma 1998,44:580-2.

25. Koster RW, Beenen LF, Boom E, et al. Safety of mechanical chest compression devices AutoPulse and LUCAS in cardiac arrest: a randomized clinical trial for non-inferiority. Eur Heart J 2017;38:3006-13.

26. Merchant RM, Topjian AA, Panchal AR et al; Adult Basic and Advanced Life Support, Pediatric Basic and Advanced Life Support, Neonatal Life Support, Resuscitation Education Science, and Systems of Care Writing Groups. Part 1:

Executive Summary: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2020 Oct 20;142(16_suppl_2):S337-S357. doi: 10.1161/CIR.0000000000000918. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33081530.

27. Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LLet al.; ERC Guidelines 2015 Writing Group. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. Resuscitation. 2015 Oct;95:1-80. doi: 10.1016/j.resuscitation. 2015.07.038. Epub 2015 Oct 15. PMID: 26477410.

28. Berg KM. Adult Advanced Life Support: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. Resuscitation 2020.

29. Holmberg MJ, Nicholson T, Nolan JP, et al. Oxygenation and ventilation targets after cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. Resuscitation 2020;152:107-15.

30. Investigators I-R, the A, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G, et al. Conservative Oxygen Therapy during Mechanical Ventilation in the ICU. N Engl J Med 2020;382:989-2397 98. 67.

31. Jakkula P, Reinikainen M, Hastbacka J, et al. Targeting two different levels of both arterial carbon dioxide and arterial oxygen after cardiac arrest and resuscitation: a randomised pilot trial. Intensive Care Med 2018;44:2112-21. DRAFT 76.

32. Bray JE, Hein C, Smith K, et al. Oxygen titration after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest: A multi-centre, randomised controlled pilot study (the EXACT pilot trial). Resuscitation 2403 2018;128:211-5.

33. Thomas M, Voss S, Benger J, Kirby K, Nolan JP. Cluster randomised comparison of the effectiveness of 100% oxygen versus titrated oxygen in patients with a sustained return of spontaneous circulation following out of hospital cardiac arrest: a feasibility study. PROXY: post ROSC OXYgenation study. BMC Emerg Med 2019;19:16.

34. Young P, Bailey M, Bellomo R, et al. HyperOxic Therapy OR NormOxic Therapy after out-of hospital cardiac arrest (HOT OR NOT): a randomised controlled feasibility trial. Resuscitation 2014;85:1686-91.

35. Kuisma M, Boyd J, Voipio V, Alaspaa A, Roine RO, Rosenberg P. Comparison of 30 and the 100% inspired oxygen concentrations during early post-resuscitation period: a randomised controlled pilot study. Resuscitation 2006;69:199-206.

36. Vaahersalo J, Bendel S, Reinikainen M, et al. Arterial blood gas tensions after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest: associations with long-term neurologic outcome. Crit Care Med 2014;42:1463-70.

37. Hope Kilgannon J, Hunter BR, Puskarich MA, et al. Partial pressure of arterial carbon dioxide after resuscitation from cardiac arrest and neurological outcome: A prospective multi-center protocol-directed cohort study. Resuscitation 2019;135:212-20.

38. Roberts BW, Kilgannon JH, Chansky ME, Mittal N, Wooden J, Trzeciak S. Association between postresuscitation partial pressure of arterial carbon dioxide and neurological outcome in patients with post-cardiac arrest syndrome. Circulation 2013;127:2107-13.

39. Wang HE, Prince DK, Drennan IR, et al. Post-resuscitation arterial oxygen and carbon dioxide and outcomes after out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation 2017;120:113-8.

40. Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. BMJ Open Respir Res 2019;6:e000420.

41. Beitler JR, Ghafouri TB, Jinadasa SP, et al. Favorable Neurocognitive Outcome with Low Tidal Volume Ventilation after Cardiac Arrest. Am J Respir Crit Care Med 2017;195:1198-206.

42. Soar J, Callaway CW, Aibiki M, et al. Part 4: Advanced life support: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Resuscitation 2015;95:e71-120.

43. Ameloot K, De Deyne C, Eertmans W, et al. Early goal-directed haemodynamic optimization of cerebral oxygenation in comatose survivors after cardiac arrest: the Neuroprotect post-cardiac arrest trial. Eur Heart J 2019;40:1804-14.

44. Jakkula P, Pettila V, Skrifvars MB, et al. Targeting low-normal or high-normal mean arterial pressure after cardiac arrest and resuscitation: a randomised pilot trial. Intensive Care Med 2018;44:2091-101.

45. Gamper G, Havel C, Arrich J, et al. Vasopressors for hypotensive shock. Cochrane Database 2615 Syst Rev 2016;2:CD003709.

46. Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, et al. Epinephrine Versus Norepinephrine for Cardiogenic 2617 Shock After Acute Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 2018;72:173-82.

47. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ et al. Intraaortic Balloon Pump in cardiogenic shock II (IABP-SHOCK II) trial investigators. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. Lancet. 2013 Nov 16;382(9905):1638-45. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61783-3. Epub 2013 Sep 3. PMID: 24011548.

48. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018 Jan 7;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393. PMID: 28886621.

49. Patterson T, Perkins GD, Hassan Y, et al. Temporal Trends in Identification, Management, and Clinical Outcomes After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Insights From the Myocardial Ischaemia 2494 National Audit Project Database. Circ Cardiovasc Interv 2018;11:e005346.

50. Nikolaou NI, Welsford M, Beygui F, et al. Part 5: Acute coronary syndromes: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Resuscitation 2015;95:e121-46.

51. Elfwen L, Lagedal R, James S, et al. Coronary angiography in out-of-hospital cardiac arrest without ST elevation on ECG-Short- and long-term survival. Am Heart J 2018;200:90-5.

52. Lemkes JS, Janssens GN, van der Hoeven NW, et al. Coronary Angiography after Cardiac Arrest without ST-Segment Elevation. N Engl J Med 2019;380:1397-407.

53. Bougouin W, Dumas F, Karam N, et al. Should We Perform an Immediate Coronary Angiogram in All Patients After Cardiac Arrest?: Insights From a Large French Registry. JACC Cardiovasc Interv 2018;11:249-56.

54. Lemkes JS, Janssens GN, van der Hoeven NW et al.Coronary Angiography after Cardiac Arrest without ST-Segment Elevation. N Engl J Med. 2019 Apr 11;380(15):1397-1407. doi: 10.1056/NEJMoa1816897. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30883057.

55. Noc M, Fajadet J, Lassen JF, Kala P et al.European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI); Stent for Life (SFL) Group. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European association for percutaneous cardiovascular interventions (EAPCI)/stent for life (SFL) groups. EuroIntervention. 2014 May;10(1):31-7. doi: 10.4244/EIJV10I1A7. PMID: 24832635.

56. Chelly J, Mongardon N, Dumas F et al.Benefit of an early and systematic imaging procedure after cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of Hospital Cardiac Arrest) registry. Resuscitation. 2012 Dec;83(12):1444-50. doi: 10.1016/j.resuscitation.2012.08.321. Epub 2012 Aug 23. PMID: 22922264.

57. P. Ošťádal, et al., Cardiac Arrest Centers. Joint Statement of Czech Professional Societies: Czech Acute Cardiac Care Association of the Czech Society of Cardiology, Czech Resuscitation Council, Czech Society of Intensive Care Medicine ČLS JEP, Czech Society of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care Medicine ČLS JEP, and Society for Emergency and Disaster Medicine ČLS JEP, Cor et Vasa 59 (2017) e196–e199.

58. Lagedal R, Elfwen L, Jonsson M, Lindgren E, Smekal D, Svensson L, James S, Nordberg P, Rubertsson S. Coronary angiographic findings after cardia arrest in relation to ECG and comorbidities, Resuscitation, article in press.

59. Muller D, Schnitzer L, Brandt J and Arntz HR. The Accuracy of an Out-of-Hospital 12-lead ECG for the Detection of ST-Elevation Myocardial Infarction Immediately After resuscitation, Ann.Emerg.Med, Dec 2008, Vol.52.

60. Sideris G., Voicu S., Dillinger JG., Stratiev V, Logeart D, Broche C, Vivien B, Brun PY, Deye N, Capan D, Aout M, Megarbane B, Baud FJ and Hanry P. Value of post-resuscitation electrocardiogram in the diagnosis of acute myocardial infarction in out-of-hospital cardiac arrest patients, Resuscitation 82 (2011): 1148-1153.

61. Perkins GD, Graesner JT, Semeraro F, Olasveengen T, Soar J, Lott C, Van de Voorde P, Madar J, Zideman D, Mentzelopoulos S, Bossaert L, Greif R, Monsieurs K, Svavarsdóttir H, Nolan JP; European Resuscitation Council Guideline Collaborators. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Executive summary. Resuscitation. 2021 Apr;161:1-60. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.003. Epub 2021 Mar 24. Erratum in: Resuscitation. 2021 May 4;163:97-98. PMID: 33773824.

IX. Publikační a přednášková činnost

1. publikace *in extenso*, které jsou podkladem disertace

a) s IF

1. **Karasek J**, Ostadal P, Klein F, Rechova A, Seiner J, Strycek M, Polasek R, Widimsky P. LUCAS II Device for Cardiopulmonary Resuscitation in a Nonselective Out-of-Hospital Cardiac Arrest Population Leads to Worse 30-Day Survival Rate Than Manual Chest Compressions. J Emerg Med. 2020 Nov;59(5):673-679. doi: 10.1016/j.jemermed.2020.06.022. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32771318. **IF 1.224**

2. **Karasek J**, Seiner J, Renza M, Salanda F, Moudry M, Strycek M, Lejsek J, Polasek R, Ostadal P. Bypassing out of hospital cardiac arrest to a regional center: impact on hemodynamics parameters and outcome. Am J Emerg Med. 2021 Jan 30;44:95-99. doi: 10.1016/j.ajem.2021.01.080. Epub ahead of print. PMID: 33582615. **IF 1.911**

3. **Karasek J**, Blankova A, Doubková A, Pitasova T, Nahalka D, Bartes T, Hladik J, Adamek T, Jirasek T, Polasek R, Ostadal P. The comparison of cardiopulmonary resuscitation-related trauma: Mechanical versus manual chest compressions. Forensic Sci Int. 2021 Apr 30;323:110812. doi: 10.1016/j.forsciint.2021.110812. Epub ahead of print. PMID: 33965859. **IF 2.108**

b) bez IF

Karásek, J., Bouškova, K., Pospíšil, R., Seiner, J., Strýček, M., & Polášek, R. (2020). EKG u pacientů po mimonemocniční zástavě oběhu. *Interv Akut Kardiol, 19*(4), 203-206. doi: 10.36290/kar.2020.044.

2. publikace *in extenso* bez vztahu k tématu dizertace

a) s IF

1. **Karasek J**, Widimsky P, Ostadal P, Hrabakova H, Penicka M. Acute heart failure registry from high-volume university hospital ED: comparing European and US data. Am J Emerg Med. 2012 Jun;30(5):695-705. doi: 10.1016/j.ajem.2011.03.027. Epub 2011 Jun 8. PMID: 21641150. **IF 1.704**

2. Penicka M, Bartunek J, Trakalova H, Hrabakova H, Maruskova M, **Karasek J**, Kocka V. Heart failure with preserved ejection fraction in outpatients with unexplained dyspnea: a pressure-volume loop analysis. J Am Coll Cardiol. 2010 Apr 20;55(16):1701-10. doi: 10.1016/j.jacc.2009.11.076. PMID: 20394874. **IF 14.292**

3. Penicka M, Vanderheyden M, Geelen P, Mortier L, Goethals M, Verstreken S, **Karasek J**, De Bruyne B, Bartunek J. Tissue Doppler predicts long-term clinical outcome after cardiac resynchronization therapy. Int J Cardiol. 2008 Feb 20;124(1):40-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.12.035. Epub 2007 Mar 26. PMID: 17383748. **IF 1.756**

b) bez IF

1. **Karásek, J.**, Polášek, R., Horák, D., Seiner, J., Hraboš, V., Horák, J., ... Ošťádal, P. (2020). Pětileté zkušenosti z ECMO programu regionálního kardiocentra bez kardiochirurgie. *Interv Akut Kardiol, 19*(4), 208-212. doi: 10.36290/kar.2020.045.

2. Línková H, Rýzlová M, Indruch T, Petr R, **Karásek J.** Zátěžová echokardiografie v diagnostice chlopenních vad. *Cor Vasa. 2010*;52(Suppl.):37-42. doi: 10.33678/cor.2010.203.

3. Seiner J, Polášek R, Lejsek J, Strýček M, **Karásek J.** Centrum pro diagnostiku a léčbu pacientů po srdeční zástavě – roční zkušenosti Krajské nemocnice Liberec. *Cor Vasa. 2018;60*(3):e234-238. doi: 10.1016/j.crvasa.2017.08.002.

4. Štros J, Polášek R, Seiner J, **Karásek J.** Extrakorporální membránová oxygenace u pacienta s otravou tisem a escitalopramem. *Cor Vasa. 2019;61*(5):529-533. doi: 10.1016/j.crvasa.2018.08.003.

Více než 50 ústních sdělení na domácích a zahraničních kongresech

X. Přílohy

Další publikované práce, kde jsem jako hlavní autor či spoluautor

American Journal of Emergency Medicine (2012) 30, 695–705

ELSEVIER

The American Journal of Emergency Medicine

www.elsevier.com/locate/ajem

Original Contribution

Acute heart failure registry from high-volume university hospital ED: comparing European and US data☆

Jiri Karasek MD*, Petr Widimsky MD, PhD, Petr Ostadal MD, PhD, Hana Hrabakova MD, Martin Penicka MD, PhD

Cardiocenter, Third Faculty of Medicine Charles University and University Hospital Kralovske Vinohrady in Prague, Czech Republic

Received 13 January 2011; revised 28 March 2011; accepted 29 March 2011

Abstract

Background: Acute heart failure (AHF) is associated with a poor prognosis.

Objectives: The objectives of this study are to describe mechanisms of AHF and to identify the predictors for all-cause mortality by patients admitted for hospitalization by emergency departments (EDs) as well as to compare European and American data.

Methods: We designed a prospective registry of consecutively admitted patients for AHF to a high-volume university hospital ED during a 1-year period (n = 202; age, 75 ± 11 years; 51% men; ejection fraction, 38% ± 15%).

Results: The major causes of AHF were coronary artery disease, often with concomitant mitral regurgitation, hypertension, or atrial fibrillation (>90% of cases). At admission, 24.9% of patients had preserved ejection fractions (>50%); and only 7.7% fulfilled the definition of diastolic AHF. The 30-day and long-term mortality (median follow-up, 793 days) were 20.3% and 31.0%, respectively. A low systolic blood pressure ($P = .006$), reduced ejection fraction ($P = .044$), and low serum hemoglobin level ($P < .01$) emerged as the strongest predictors of all-cause mortality. In patients with AHF without acute myocardial infarction (MI) (63.9%), prescription, at discharge, of statins ($P < .05$) was independently associated with all-cause mortality.

Conclusions: The patient's blood pressure, ejection fraction, and hemoglobin values, at admission, were identified as the strongest predictors of all-cause mortality. In AHF not triggered by acute MI, long-term use of statins may be associated with reduced survival.

The prevalence of diastolic AHF is low. The American AHF population had similar baseline characteristics; needed fewer intensive care unit admissions; had a better 30 days of prognosis, lower incidence of MI, and de novo AHF diagnoses. In a similar subgroup, we observed similar incidences of inotropic support and mechanical ventilation. Our results could not be generalized to all patients with AHF admitted to US EDs.

© 2012 Elsevier Inc. All rights reserved.

☆ This work was supported by grant IGA NR: 9171 awarded by the Czech Ministry of Health. Prof Widimsky was supported by Charles University, Prague, Research Project MSM 0021620817 awarded by the Czech Ministry of Education.

* Corresponding author. Tel.: +420 26716 2621; fax: +420 26716 2621.
E-mail address: karasek@fnkv.cz (J. Karasek).

0735-6757/$ – see front matter © 2012 Elsevier Inc. All rights reserved.
doi:10.1016/j.ajem.2011.03.027

1. Introduction

Acute heart failure (AHF) is associated with poor outcomes [1-7]. The major sources of information on AHF are large registries and surveys [2-4,6,7]. Although these

registries provide important epidemiological data on AHF, they fail to accurately characterize the population of patients with AHF because of (1) a lack of uniform diagnostic criteria across different hospitals, (2) retrospective data collection, and (3) biased selection of participating centers. To overcome these limitations, we designed a prospective registry of all consecutive patients with AHF admitted to a high-volume university hospital via the emergency department (ED) during a 1-year period. The aim of the present study was to provide a detailed description of mechanisms in AHF, to analyze predictive factors associated with 30-day and long-term mortality, and to assess the prevalence and outcomes of diastolic AHF. We tried to find a similar American AHF population and compare it to European AHF populations.

2. Methods

2.1. Study design

We designed a prospective registry of all consecutively admitted patients (n = 202; age, 75 ± 11 years; 51% men) for AHF to a single cardiology department via the ED, serving a local community, in 2005.

2.2. Patients

To be eligible for enrollment, patients had to fulfill the European Society of Cardiology diagnostic criteria for AHF, to have rapid onset or deterioration of heart failure symptoms within the 5 days before admission and requiring treatment with intravenous diuretics [1]. All patients gave written informed consent, and the study was approved by the local ethics committee. The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki, as reflected by a priori approval of the institution's human research committee. The study had no exclusion criteria.

2.3. Data collection

Data were collected using a structured "case report" form and entered to a computerized database. At hospital admission, all patients underwent a detailed assessment including clinical and physical examination, laboratory tests, electrocardiogram (ECG), x-rays, and echocardiography that were provided by the ED, in cooperation with cardiology. The clinical course of hospitalization, including therapeutic measures, occurrence of life-threatening complications, and mortality, were carefully recorded. After discharge, patients were followed up for (1) additional hospitalizations for worsening heart failure and for (2) death from any cause.

2.4. Statistical analysis

Continuous data are presented as the mean and SD or as the median and interquartile range (IQR). Categorical data are described as frequencies and percentages. Two-sided unpaired Student t test or Mann-Whitney U test was used as appropriate. The Fisher exact test for 2 × 2 contingency tables was used to compare probabilities of outcomes arising from observations involving 2 populations. Independent predictors of death from any cause and hospitalization for worsening heart failure were identified using the Cox proportional hazards model and expressed as a hazard ratio (HR) and a 95% confidence interval (CI). Variables entered into this model included age, sex, history of hypertension and diabetes, previous (total no. of) hospitalizations for heart failure, acute myocardial infarction (MI), and preadmission medications. Other admission variables included signs of shock, occurrence of life-threatening serious complications during hospitalization, serum sodium, creatinine, maximum troponin I levels, hemoglobin level, sinus rhythm, heart rate, systolic blood pressure, left ventricular (LV) ejection fraction (LVEF), mitral regurgitation (nonsevere grades 0/4, 1/4, 2/4 vs severe 3/4, 4/4), and discharge medications. Cumulative survival curves for death from any cause were derived using the Kaplan-Meier method, and differences between curves were analyzed with log-rank statistics. For all tests, results with $P < .05$ were considered statistically significant. All analyses were conducted using Stata (release 9.2) statistical software (Stata Corp LP, College Station, TX).

3. Results

3.1. Baseline characteristics

Table 1 presents patient data for the study participants. Sixty-one percent of patients had de novo AHF, and 21.8% had a history of hospitalizations (≥3) for worsening heart failure during the previous 12 months. Seventy-three patients (36.1%) had an acute MI (49.3% ST-segment elevation MI and 51.7% non–ST-segment elevation MI). Cardiogenic shock and pulmonary edema were present in 13.9% and 36.1% of cases, respectively, whereas 50% of patients had milder forms of AHF. Forty-five patients (22.3%) showed significant anemia, and 75 patients (37.1%) had renal insufficiency. Of the 202 patients included in the registry, 169 (83.7%) received admission echocardiography. Forty-two patients (24.9%) had preserved LVEF (>50%), whereas 74 patients (43.8%) had severe systolic LV dysfunction with LVEF of 30% or less. Clinically significant (moderate and severe) mitral regurgitation was present in 37.9% of the study participants. Table 2 shows the principal underlying cardiac disorder associated with AHF and the trigger event, which induced acute decompensation. Coronary artery disease, mitral regurgitation, and hypertension were the 3 most common underlying conditions (>90% of cases). Mitral regurgitation was often associated with coronary artery disease, and

Table 1 Baseline characteristics according to the 30-day and long-term mortality

	All patients (n = 202)	30-day nonsurvivors (n = 41)	30-day survivors (n = 161)	Long-term nonsurvivors (n = 49)	Long-term survivors (n = 109)
Age, y	75 ± 11	77 ± 10	74 ± 11	77 ± 8	73 ± 12 *
Male sex, n (%)	103 (51.0)	21 (51.2)	80 (49.7)	25 (51.0)	55 (50.5)
De novo HF, n (%)	103 (61.0)	19 (46.3)	84 (52.2)	23 (46.9)	61 (56.0)
Cumulative hospitalizations for HF, n (%)	44 (21.8)	5 (12.2)	39 (24.2)	14 (28.6)	25 (22.9)
Hypertension, n (%)	120 (59.4)	19 (46.3)	100 (62.1)	31 (63.3)	69 (63.3)
Diabetes mellitus, n (%)	90 (44.6)	17 (41.6)	73 (45.3)	23 (46.9)	50 (45.9)
Acute MI, n (%)	73 (36.1)	25 (61.0)	47 (29.2) ‡	21 (42.3)	26 (23.9) *
Signs of shock at admission, n (%)	28 (13.9)	15 (36.6)	13 (8.1) ‡	4 (8.2)	9 (8.3)
Admission systolic blood pressure, mm Hg	139 ± 39	113 ± 38	145 ± 38 ‡	138 ± 37	149 ± 37
Admission heart rate, beat per minute	101 ± 31	105 ± 30	100 ± 31	95 ± 28	103 ± 32
ECG at admission, n (%)					
Sinus rhythm	122 (60.4)	20 (48.8)	101 (62.7)	30 (61.2)	71 (65.2)
Atrial fibrillation	51 (25.3)	7 (17.0)	44 (27.3)	14 (28.6)	30 (27.5)
Other	29 (14.3)	14 (34.2)	13 (8.1) ‡	5 (10.2)	8 (7.3)
Admission LVEF, n (%)[a]	38 ± 15	34 ± 13	39 ± 15 *	35 ± 14	41 ± 15 *
Admission mitral regurgitation, n (%) *					
None	48 (28.4)	10 (24.9)	38 (23.6)	11 (22.4)	27 (24.8)
Mild	57 (33.7)	13 (31.2)	44 (27.3)	11 (22.4)	33 (30.3)
Moderate	33 (19.5)	7 (17.1)	26 (16.1)	10 (20.4)	16 (14.7)
Severe	31 (18.4)	9 (22.0)	22 (13.7)	7 (14.3)	15 (13.8)
Serum sodium, mmol/L	140 ± 11	136 ± 24	141 ± 5	141 ± 4	141 ± 5
Serum creatinine, μmol/L	141 ± 99	155 ± 72	139 ± 102	154 ± 122	132 ± 92
Serum glucose, mmol/L	10.8 ± 7.0	12.5 ± 11.0	10.4 ± 5.8	9.3 ± 5.3	11 ± 6.0
Hemoglobin level, g/dL	12.7 ± 3.0	12.7 ± 2.3	12.7 ± 2.2	11.9 ± 2.1	13.0 ± 2.1 †
Inhospital care and complications					
Days in ICU/days in hospital	3.7 ± 3.8/ 7.2 ± 6.6	3.9 ± 4.3/ 5.9 ± 9.7	3.6 ± 3.7/ 7.5 ± 5.6	3.3 ± 2.9/ 7.3 ± 4.7	3.7 ± 4.0/ 7.6 ± 6.0
Invasive mechanical ventilation, n (%)	53 (26.2)	32 (78.0)	21 (13.0) ‡	7 (14.3)	14 (12.8)
Inotropes, n (%)	54 (26.7)	29 (70.7)	25 (15.5) ‡	13 (26.5)	12 (11.0) *
Intraaortal balloon counterpulsation, n (%)	2 (1.0)	2 (4.9)	0	0	0
Resuscitation, n (%)	24 (11.9)	21 (51.2)	3 (1.9)	1 (2.0)	2 (1.8)
Malignant arrhythmias, n (%)	12 (5.9)	9 (22.0)	3 (1.9) ‡	2 (4.1)	1 (0.9)
Cerebral stroke, n (%)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	1 (0.9)
Death, n (%)	41 (20.3)	NA	NA	NA	NA
Discharge medication, n (%)					
Diuretics	NA	NA	134 (83.2)	41 (83.7)	92 (84.4)
ACEI/ARB	NA	NA	97 (60.2)	22 (44.9)	74 (67.9) †
β-Blockers	NA	NA	107 (66.5)	27 (55.1)	78 (71.6) *
Digitalis	NA	NA	17 (10.6)	6 (12.2)	11 (10.1)
Ca blockers	NA	NA	30 (18.6)	14 (28.6)	16 (14.7) *
Antiplatelet agents	NA	NA	108 (67.1)	35 (71.4)	73 (67.0)
Anticoagulants	NA	NA	26 (16.1)	5 (10.2)	19 (17.4)
Statins	NA	NA	34 (21.1)	14 (28.6)	20 (18.3)

HF indicates heart failure; NA, not available.

[a] Echocardiographic data are reported in 169 patients (83.7%) with available admission echocardiography.

* $P < .05$, 30-day nonsurvivors vs 30-day survivors or long-term nonsurvivors vs long-term survivors.

† $P < .01$, 30-day nonsurvivors vs 30-day survivors or long-term nonsurvivors vs long-term survivors.

‡ $P < .001$, 30-day nonsurvivors vs 30-day survivors or long-term nonsurvivors vs long-term survivors.

23.8% of patients had more than 1 underlying cardiac disorder. Acute ischemia, hypertension, and atrial tachyfibrillation were among the most important triggers for acute deterioration with 19 patients (9.4%) having more than 1 triggering event.

3.2. Hospital course

Most patients (88.1%) required admission to cardiac care unit intensive and intermediate wards. The median duration in the cardiac care unit and average hospital stay were 3 days

Table 2 Major causes of AHF, underlying cardiac diseases, and trigger mechanisms

	Underlying disease	Trigger event
Coronary artery disease, n (%)	143 (71)	73 (36.1)
Mitral regurgitation, n (%)	44 (21.8)	NA
Hypertension, n (%)	22 (11)	43 (21.3)
Aortic valve disease, n (%)	11 (5.4)	NA
Cardiomyopathy, n (%)	7 (3.5)	NA
Pulmonary embolism, n (%)	7 (3.5)	9 (4.5)
Myocarditis, n (%)	5 (2.5)	3 (1.5)
Arrhythmias, n (%)	1 (0.5)	38 (18.8)
Others, n (%)	3 (1.5)	33 (16.3)
Indefinable, n (%)	6 (3)	22 (11)

(range, 0-23 days) and 6 days (range, 1-47 days), respectively. Forty-seven percent of patients experienced life-threatening complications including resuscitation, malignant dysrhythmias, low output syndrome, sepsis, acute respiratory distress syndrome, renal failure, and bleeding. More than one quarter of patients needed mechanical ventilation or inotropic support. At 30 days, a total of 41 patients (20.3%) had died. The cause of death was refractory heart failure in most (38/41; 92.7%) patients. Two (of 41) died of pulmonary embolisms, and 1 (of 41) died of a cerebral stroke. Table 1 shows the baseline characteristics of the 30-day nonsurvivors and survivors. Nonsurvivors had a significantly higher incidence of acute MI and cardiogenic shock and, at admission, a significantly lower systolic blood pressure and LVEF, compared with survivors. Other baseline variables were similar for both groups. A Cox multivariable analysis identified low systolic blood pressure and LVEF, at admission, as significant independent predictors of 30-day mortality (Table 3). Patients with systolic blood pressures of 100 mm Hg or less and LVEF of 30% or less had significantly higher mortality than patients with blood pressures greater than 100 mm Hg and LVEF greater than 30% (75% vs 17.6%; $P < .001$; specificity 96.7% and negative predictive value of 82.4%). In contrast, sex, presence of acute coronary syndrome, increased troponin I levels, or signs of shock were not independently associated with 30-day mortality.

Table 3 Hazard ratio by Cox multivariable analysis for a 30-day mortality (only selected variables are shown)

	30-day mortality		
	HR	95% CI	*P*
Age	1.04	0.99-1.09	.126
Hypertension	1.00	0.36-2.85	.991
Admission ACEI/ARB	1.02	0.37-2.82	.975
Admission β-blockers	0.50	0.17-1.44	.199
Acute MI	2.24	0.77-6.52	.139
Cardiogenic shock	0.82	0.07-9.22	.870
Admission systolic blood pressure	0.98	0.96-0.99	.006
Admission sinus rhythm	0.86	0.32-2.31	.762
Admission LVEF	0.96	0.92-0.99	.044
Maximum serum troponin I level	0.97	0.83-1.14	.711
Serum creatinine level	1.20	0.37-3.83	.761
Serum hemoglobin level	1.05	0.28-3.04	.851

3.3. Follow-up

Three patients were lost to follow-up, but survival status was established in all remaining individuals. Thus, a total of 158 patients (age, 74 ± 11 years; 51.3% men) who survived the first 30 days after hospital admission entered long-term analysis. During the follow-up period (median, 793 days [IQR, 586-926 days]), an additional 49 patients (31.0%) died; and 15 patients (9.5%) were hospitalized for worsening heart failure. Table 1 shows the baseline characteristics for long-term nonsurvivors and survivors. Nonsurvivors were significantly older and had a higher incidence of MI and life-threatening complications (44.9% vs 19.6%; $P < .001$); they also had lower LVEF and serum hemoglobin level, at initial hospitalization, than survivors. With regard to discharge medications, nonsurvivors were less often prescribed angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI)/angiotensin receptor blocker (ARB) and β-blockers than survivors. In contrast, Ca blockers were used after discharge by a higher percentage of nonsurvivors than survivors. All other baseline variables were similar between groups. A Cox multivariable model was constructed to identify independent predictors of long-term mortality from any cause; in addition, a model was constructed for the combined factors of long-term mortality from any cause and future hospitalizations for worsening heart failure (Table 4). Age, low LVEF, low serum hemoglobin level, occurrence of life-threatening complications during initial hospitalization, and prescription of Ca blockers at discharge were independently associated with long-term mortality. Similar variables, with few exceptions, were selected by the Cox multivariable model as independent predictors of combined factors of long-term mortality and additional heart failure–related hospitalizations. A history of hypertension and initiation of statin use at discharge were associated with repeated hospitalizations for heart failure. The presence of an acute MI, at initial hospitalization, tended to predict all-cause mortality but not future hospitalizations for heart failure. Low LVEF and low serum hemoglobin level, at initial admission, appeared to be the strongest predictors for both long-term mortality and future hospitalizations for heart failure. Fig. 1 shows the combination of all-cause mortality during the entire study period and additional hospitalizations for worsening heart failure in groups of patients divided according to LVEF (1A) and serum hemoglobin level (1B).

3.4. Sex-related differences in AHF

Forty-nine percent of the patients were women. Women with AHF were significantly older than men (79 ± 8.6 vs 71 ± 13.0 years; $P < .001$). Women presented with lower serum

Table 4 Hazard ratio by Cox multivariable analysis for a long-term mortality from any cause and a composite of long-term mortality of any cause and future hospitalizations for worsening heart failure (only selected variables are shown)

	Long-term mortality from any cause			Composite of long-term mortality from any cause and hospitalizations for worsening heart failure		
	HR	95% CI	*P*	HR	95% CI	*P*
Age	1.03	1.00-1.07	.032	1.04	1.01-1.07	.005
Hypertension	1.55	0.96-4.11	.112	1.77	0.97-3.23	.065
Acute MI	1.77	0.95-3.24	.071	1.56	0.90-4.96	.171
LVEF	0.96	0.94-0.98	.001	0.96	0.94-0.98	<.001
Serum hemoglobin level	0.97	0.96-0.99	.005	0.98	0.97-0.99	.038
Life-threatening complication during index hospitalization	1.92	1.02-3.62	.044	2.82	1.48-5.35	.002
Discharge Ca blockers	2.55	1.30-5.03	.007	1.79	0.92-3.51	.088
Discharge statins	1.68	0.87-3.25	.124	1.83	1.00-3.36	.051

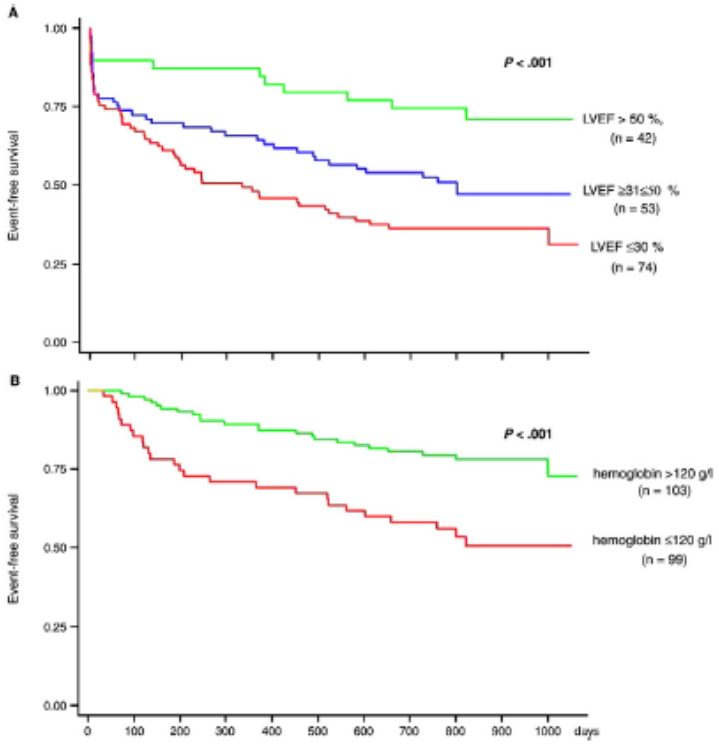


Fig. 1 Kaplan-Meier estimates of the time to death from any cause during the entire study period or future hospitalizations for worsening heart failure. Fig. 1A shows patients divided into 3 groups according to admission LVEF. Patients with preserved (>50%) LVEF are shown in green color; patients with mild and moderate (31% ≤ LVEF ≤ 50%) LV dysfunction, in blue color; and patients with severe (LVEF ≤30%) LV dysfunction, in red color. Fig. 1B shows patients divided into 2 groups according to admission serum hemoglobin levels. Patients with normal (>120 g/L) hemoglobin level are shown in green color; and patients with anemia (hemoglobin level ≤120 g/L), in red color.

Table 5 Baseline characteristics of patients with non–acute MI AHF according to the survival status and independent predictors of all-cause mortality by Cox multivariable analysis

	All patients (n = 129)	Nonsurvivors (n = 44)	Survivors (n = 85)	All-cause mortality		
				HR	95% CI	*P*
Age, y	74 ± 12	77 ± 10	73 ± 13	1.03	1.00-1.07	.026
Male sex, n (%)	59 (45.7)	22 (50.0)	37 (43.5)			
De novo HF, n (%)	71 (55.0	19 (43.2)	52 (61.2)			
Cumulative hospitalizations for HF, n (%)	37 (28.7)	15 (34.1)	22 (25.9)			
Hypertension, n (%)	80 (62.0)	28 (63.6)	52 (61.2)			
Diabetes mellitus, n (%)	49 (38.0)	16 (36.4)	33 (38.8)			
Signs of shock at admission, n (%)	6 (4.7)	1 (2.3)	5 (5.6)			
Admission systolic blood pressure, mm Hg	146 ± 38	139 ± 36	152 ± 39*	0.98	0.98-1.00	.063
Admission heart rate, beat per minute	104 ± 33	99 ± 22	104 ± 30			
ECG at admission, n (%)						
Sinus rhythm	74 (57.3)	28 (63.6)	46 (54.1)			
Atrial fibrillation	38 (29.5)	10 (22.7)	28 (32.9)			
Other	17 (13.2)	6 (13.7)	11 (13.0)			
Admission LVEF, n (%)[a]	40 ± 15	37 ± 14	42 ± 15	0.95	0.92-0.98	<.001
Admission mitral regurgitation, n (%)[a]						
None	35 (28.7)	18 (41.9)	17 (21.5)			
Mild	36 (29.5)	7 (16.3)	29 (36.7)*			
Moderate	29 (23.8)	11 (25.5)	18 (22.8)			
Severe	22 (18.0)	7 (16.3)	15 (19.0)			
Troponin I positive, n (%)	16 (12.4)	5 (11.4)	11 (12.9)			
Serum creatinine, μmol/L	136 ± 107	147 ± 114	126 ± 100	1.84	0.74-4.57	.191
Hemoglobin level, g/dL	12.3 ± 2.7	12.1 ± 2.3	12.9 ± 3.0	0.98	0.97-0.99	.001
Underlying disease of AHF, n (%)						
Coronary artery disease	70 (54.3)	25 (53.8)	45 (52.9)			
Mitral regurgitation	35 (27.1)	11 (25.0)	24 (28.2)			
Hypertension	22 (17.1)	6 (13.6)	16 (18.8)			
Others	31 (24.0)	12 (27.3)	19 (22.4)			
Trigger mechanism for acute HF decompensation, n (%)						
Hypertension	40 (31.0)	9 (20.5)	31 (36.5)			
Arrhythmias	35 (27.1)	9 (20.5)	26 (30.6)			
Others	54 (41.9)	26 (59.0)	28 (32.9)†			
Discharge medication, n (%)						
Diuretics	97 (86.6)	25 (96.2)	72 (84.7)			
ACEI/ARB	71 (63.4)	15 (57.8)	56 (65.9)			
β-Blockers	79 (70.5)	17 (65.4)	62 (72.9)			
Digitalis	15 (13.4)	4 (15.4)	11 (12.9)			
Ca blockers	23 (20.5)	10 (37.0)	13 (15.3)*	2.61	1.21-5.62	.014
Antiplatelet agents	63 (56.3)	16 (61.5)	47 (55.3)			
Anticoagulants	25 (22.3)	5 (19.2)	20 (23.5)			
Statins	24 (21.4)	10 (37.0)	14 (16.5)*	2.21	1.084-4.51	.029
Outcome, n (%)						
Inhospital life-threatening complications	36 (27.9)	22 (50%)	14 (16.5)‡			
30-day mortality	17 (13.2)	17 (100)	0			
Long-term mortality	27 (24.1)	27 (100)	0			
Rehospitalization for worsening HF	13 (11.6)	NA	13 (15.3)			

[a] Echocardiographic data are reported in 122 patients (94.6%) with available admission echocardiography.
* $P < .05$, nonsurvivors vs survivors.
† $P < .01$, nonsurvivors vs survivors.
‡ $P < .001$, nonsurvivors vs survivors.

creatinine (127 ± 62 vs 156 ± 98 μmol/L; $P = .043$) and hemoglobin (122 ± 19 vs 131 ± 25 g/L; $P < .01$) levels and a higher incidence of atrial fibrillation (31% vs 19%; $P = .05$) compared with men. Other baseline characteristics, including LVEF (39% ± 15% vs 37% ± 15%, nonsignificant [NS]), were similar. Regarding the causes of AHF, compared with men, women had a higher incidence of mitral regurgitation (29% vs 15%; $P = .016$) as the underlying cardiac disorder.

Table 6 Causes of AHF with preserved LVEF

	Patients (n = 42)
Valvular diseases, n (%)	16 (38.1)
Rhythm and conduction disorders, n (%)	5 (11.9)
Pacemaker, n (%)	2 (4.8)
Transitory systolic dysfunction, n (%)	1 (2.4)
Pulmonary embolism, n (%)	5 (11.9)
Diastolic heart failure, n (%)	13 (30.9)
Acute coronary syndrome, n (%)	6 (46.2)
Hypertension, n (%)	7 (53.8)

Women also had a higher incidence of hypertension (27% vs 16%; $P = .06$) and atrial tachyfibrillation (21% vs 5%; $P < .001$) as the triggering events leading to acute decompensation, although the prevalence of coronary artery disease did not differ between groups. Despite these baseline differences, both sexes showed similar short- and long-term outcomes. Occurrence of life-threatening complications, need for mechanical ventilation or inotropic support, 30-day mortality (20.2% vs 20.4%, NS), long-term mortality (30.8% vs 31.3%, NS), and number of additional hospitalizations for worsening heart failure (10.1% vs 4.9%; $P = .18$) did not differ between sexes.

3.5. Acute heart failure triggers in patients without acute MI

Seventy-three patients (36.1%) had acute MI at admission and were excluded from this particular part of the analysis. Thus, a total of 129 individuals (age, 74 ± 12 years; 45.7% men) entered this phase of the analysis. Table 5 shows the baseline characteristics, causes of AHF, and independent predictors of mortality in these patients. The 3 most common underlying conditions associated with AHF were coronary artery disease, mitral regurgitation, and hypertension, whereas hypertension with atrial tachyfibrillation was the most common trigger for acute deterioration. Patients were followed up for a median of 716 days (IQR, 221-992 days). During this period, a total of 44 patients (34.1%) died; and 13 patients (10.1%) were rehospitalized for worsening heart failure. In the Cox multivariable analysis, age, low systolic blood pressure at admission, and low LVEF emerged as independent predictors of 30-day mortality, whereas age, low LVEF, low serum hemoglobin level, and prescription use of statins or Ca blockers after discharge were independently associated with long-term mortality (Table 5).

Twenty-four patients were prescribed statins (62.5% simvastatin, 29.2% atorvastatin, and 8.3% fluvastatin) at discharge; 13 (54.2%) of the 24 patients had not used statins before initial hospitalization (de novo prescription). The long-term mortality rate was significantly higher in patients with de novo statins than in patients with a history of statin use (61.5% vs 18.2%; $P = .047$). Of note, the mean total and low-density lipoprotein cholesterol levels in nonsurvivors with de novo statins prescription were 4.49 ± 1.1 and 2.9 ± 1.4 mmol/L, respectively. Twenty-three patients (20.5%) were prescribed Ca blockers (56.5% amlodipine, 30.6% felodipine, 4.3% isradipine, 4.3% nitrendipine, and 4.3% verapamil at discharge); 13 (56.5%) of 23 were prescribed de novo prescriptions. Long-term nonsurvivors and survivors discharged on Ca blockers did not differ in any of the baseline characteristics.

3.6. Acute diastolic heart failure

Acute diastolic heart failure (*DHF*) was defined as normal LVEF (>50%) at admission and the absence of any other possible cause of AHF. Normal LVEF was detected, with admission echocardiography, in 42 (24.9%) of 169 patients. Only 13 (of 169; 7.7%) patients fulfilled the definition of acute DHF (Table 6). Most patients with DHF (92.4%) were first-time admissions. Diastolic heart failure was triggered by either acute ischemia or hypertension. Patients with acute DHF had both lower 30-day (7.7% vs 28.3%; $P = .18$) mortality and long-term mortality (16.7% vs 57.1%; $P = .012$) compared with patients with acute systolic

Table 7 Comparing of our and American studies

	Our study	ADHERE [8]	Tallman et al [9]	Sacchetti et al [10]	Abraham et al [11]
Age, y	75	75.3	70.5	69.7	70
Sex, male (%)	51	48	44.2		58.8
New AHF (%)	61	25	21.3		42
MI (%)	36.1	3		15	
Ejection fraction (%)	38	37.8	37.7		
Shock symptoms (%)	13.9	2			5
ICU admission (%)	88.1	13	72.4	56	
Mechanical ventilation (%)	26.2	4.5	32.4		
Inotropes (%)	26.7	11.3	32.4		
CPR (%)	11.9	1.4	6		
Mortality (%)	20.3	3.9	12.4		9.5
Renal insufficiency (%)	37	31	31		38

CPR indicates cardiopulmonary resuscitation.

heart failure. The rate of hospitalizations for worsening heart failure was similar in both groups (16.7% vs 12.2%; $P = .67$).

3.7. Comparison of European and American AHF populations

Table 7 shows a comparison of our results with results from American studies. Compared with the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) [8], our study observed a similar mean age (75 vs 75.3 years), sex structure (51% men vs 48% men), ejection fraction (38% vs 37.8%), and incidence of renal insufficiency (37% vs 31%). We observed a significantly higher incidence of new AHF (61% vs 25%), MI (36.1% vs 3%), intensive care unit (ICU) admissions (88.1% vs 13%), symptoms of shock (13.9% vs 2%), the need for mechanical ventilation (26.2% vs 4.5%), the use of inotropes (26.7% vs 11.3%), resuscitations (11.9% vs 1.4%), and hospital mortality (20.3% vs 3.9%). We also compared our results with smaller studies focused on subgroups of the AHF population: Tallman et al [9], 2430 noninvasively ventilated patients from ADHERE; Sacchetti et al [10], 2466 patients with congestive heart failure or pulmonary edema; and Abraham et al [11], 15 230 patients from ADHERE who required intravenous vasoactive medication. Results are presented in Table 7.

4. Discussion

In the present study, we prospectively enrolled 202 patients consecutively admitted to an ED and, consequently, to a single cardiology department during a 1-year period. The major findings can be summarized as follows: (1) AHF is associated with poor short- and long-term prognoses, in both men and women; (2) AHF without acute MI as a trigger, prescription of statins at discharge were associated with reduced survival; (3) acute DHF is rare and portends a better prognosis compared with systolic AHF; and (4) LVEF emerged as the strongest predictor of all-cause mortality or additional hospitalizations for heart failure.

4.1. Etiology of AHF

In the present study, coronary artery disease, mitral regurgitation, and hypertension were the 3 most common underlying conditions, whereas acute ischemia, hypertension, and atrial tachyfibrillation were among the most important triggers for acute deterioration. This spectrum of underlying disorders, with coronary artery disease as a leading cause of AHF, is similar to data from other registries [2,5-7]. The major differences appear to be in prevalence of hypertension between studies, which ranged from 14.9% to 62.5% [2,6,7]. There are several possible explanations for the differences. Typical patients with hypertensive AHF are likely to have a history of hypertension, LV hypertrophy, and preserved LVEF without significant coronary atherosclerosis and valvular disease. Eleven percent of the patients in our registry fit this description, which is close to the 14.9% reported in an Italian survey [6]. Studies reporting higher incidences of hypertension probably counted both patients with hypertensive AHF and patients with hypertension as a triggering event [2,7]. This approach may not be correct because it is often difficult to distinguish whether elevated blood pressure is the primary trigger of AHF or a secondary adaptation caused by sympathoadrenergic activation due to decreased cardiac output from, for example, transient myocardial ischemia or tachydysrhythmia. The present study demonstrates that elevated blood pressure at admission, as shown in a previous report, is associated with a better prognosis regardless of its cause [12]. In addition, valvular diseases, especially mitral regurgitation, were observed more frequently. We presume that it is caused by observation of dynamic mitral regurgitation. We provided echocardiography in the early phase of AHF when mitral regurgitation was getting worse in response to elevated blood pressure. Therefore, mitral valve regurgitation can often be disregarded as a cause of AHF because echocardiography is usually provided after blood pressure correction and mild regurgitation has been observed.

4.2. Acute heart failure population

The mean age of our population was 75 vs 75.3 years in the ADHERE study, 51% men compared with 48%; and renal insufficiency was present in 37% of patients compared with 31% in the ADHERE study. However, the 30-day mortality in our population was 20.3% compared with 3.9%; ICU admission was required in 88.1% of our cases compared with 13% in ADHERE; mechanical ventilation was required in 26.2% vs 4.5% for ADHERE; and cardiopulmonary resuscitation was provided in 11.9% of our cases compared with 1.4% in ADHERE. In our study, de novo AHF accounted for 61% vs 25% in the ADHERE study; MI was present in 36.1% of our patients vs 3% [8] in ADHERE.

Why is our population, which was so similar in age and sex structures, so different with regard to the other parameters? Our study focused on observing patients with AHF and comparing our observations with other large retrospective studies. When we designed this study, we encountered a problem concerning the exact definition of AHF and noticed a debatable border between acute and chronic heart failure. In concert with European Society of Cardiology diagnostic criteria for AHF, we included only patients with rapid onset or deterioration of heart failure symptoms within the 5 days before admission and requiring treatment with intravenous diuretics [1]. Therefore, our study was more precisely focused on AHF and disregarded patients with mild decompensation of chronic heart failure or other possible causes of dyspnea. In the ADHERE study, only 36% of patients were in New York Heart Association class IV as opposed to 100% in our group. In ADHERE, x-ray

signs of congestion were present in only 74% of patients; and 34% of patients had preserved ejection fractions in ADHERE vs 25% in our study. When we focused on a subgroup of more similar ICU patients, mechanical ventilation was required in 22% of cases in ADHERE vs 26% in our study. The ADHERE subgroup of patients treated by noninvasive (NIV) vs invasive ventilation (ETI) had a mortality rate of 7.9% and 15.4%, respectively. In the ADHERE subgroup, ICU was required by 38.9% of NIV and 89.3% of ETI patients. Inotropic support was administered to 11.9% of NIV and 39.4% of ETI patients vs 26.7% in our study. Elevated troponin was present in 7% of NIV and 13.3% of ETI patients [9]. In the ADHERE study, the subgroup of patients with vasoactive medication had a mortality of 4.7% in the group treated with nitrates and 13.9% in patients treated with dobutamine [11].

In a New Jersey study of patients with pulmonary edema, 33% of patients in the ICU needed mechanical ventilation [10]. We did not find an American study focused strictly on patients with AHF for all characteristics; but in age and sex characteristics, our population was similar to European ones, and a comparison with similar subgroups from American studies has shown a similar incidence of inotropic support and mechanical ventilation. Our population had a poor 30-day prognosis, a more frequent incidence of MI, and more cases of newly diagnosed AHF. We expect that the higher incidence of MI is related to the higher incidence of newly diagnosed AHF and, probably, is the main cause of higher mortality in our population (recent MI with heart failure). Generally speaking, European patients with AHF are more often admitted to ICUs than American patients. This can be explained by the different organization of hospital care in the United States and Europe. Emergency departments in the United States are expected to improve the patient's condition so that they can be admitted to a standard ward. In Europe, patients are transferred to an ICU (ICU includes all monitored beds, not only high-dependency and ventilation-supported beds) soon after ED diagnosis and with little ED treatment. In our study, 88.1% of patients were admitted to an ICU vs 13% in ADHERE; but ICU and telemetry admission in ADHERE was 79%. That translated into more ICU hospitalization and prolonged common hospitalization [10]. Changes of organization in European emergency wards can lead to lower numbers of ICU admissions and shorter common hospitalizations with a concomitant reduction of hospital-related expenditures.

4.3. Predictors of mortality

The 30-day mortality in our study was 20.3%. In published registries and surveys, inhospital mortality ranged from 3.9% (ADHERE) to 29% Etude Française de l'Insuffisance Cardiaque Aigue (EFICA). There are several explanations for these differences [2-7,12,13]. First, mortality is higher in smaller registries, which support careful selection of patients with AHF. In contrast, large retrospective registries, having lower mortalities, may erroneously include patients with chronic heart failure or even individuals without heart failure, whereas patients with acute coronary syndrome may not be fully enrolled. Second, mortality increases parallel to the proportion of patients with cardiogenic shock [12,13]. Data from previous studies, plus the data in our registry, showed that LVEF at admission and systolic blood pressure were independent predictors of 30-day mortality [5,6,12]. In contrast, the presence of acute coronary syndrome was not independently associated with outcome. Other studies demonstrated a significant association between the presence of cardiogenic shock and reduced short-term survival [2,5]. This suggests that admission hemodynamics is the strongest determinant of inhospital outcome regardless of the cause of AHF.

The long-term mortality in our registry was 31.0% with a median follow-up of 793 days. Other authors reported 12.8% and 29% mortality rates during 6- and 12-month follow-ups, respectively [5-7]. These data demonstrate that the outcome of survivors of an AHF episode continues to be poor. In our study, older age, low LVEF, low serum hemoglobin level, and occurrence of life-threatening complications during initial hospitalization were independently associated with poor long-term outcomes. Similar risk factors for increased 1-year mortality, with the exception of low hemoglobin level, were identified by Rudiger et al [5]. Anemia is a frequent comorbidity in patients with heart failure, and low hemoglobin values are associated with increased morbidity and mortality [14]. Of note, in our study, the prescription of statins or Ca blockers at discharge appeared to impair long-term survival in patients with AHF, which was not triggered by acute MI. In humans, cholesterol is an important structural component of membranes, a precursor for the synthesis of steroid hormones, vitamin D, and bile salts. Patients with AHF are often seriously ill and have anorexia. Under these conditions, both the intake and synthesis of cholesterol may be limited; and administration of statins may be counterproductive. Moreover, statins also block production of coenzyme Q10, which has an essential role in mitochondrial energy production [15]. It has been speculated that statin-induced coenzyme Q10 reductions may be involved in the pathogenesis of statin myopathy or even in the induction of subclinical cardiomyopathy. All these effects may be deleterious in patients with AHF and may have contributed to increased mortality associated with long-term use of statins. We did not find similar results in previous studies. Randomized trials with statins have discrepant results, probably affected by design of the study and also sort of statin; but use of statins does not affect global mortality [16-19]. Significantly better mortality has been described in ischemic-induced heart failure [16]. We can explain it by the different role of statins in patients with heart failure, that is, the well-known benefit on coronary artery disease and likely worsening of the condition described previously; so we can expect that the condition of patients with heart failure, without ischemia-related reasons for failure, could be impaired by the use of statins.

4.4. Acute DHF

Diastolic heart failure is defined by signs and symptoms of heart failure, preserved LVEF (≥40%-50%), and objective evidence of diastolic dysfunction [2,20]. Epidemiological studies in heart failure have reported a 30% to 60% incidence of DHF in patients with preserved LVEF [21-27]. In our registry, 24.9% of patients had normal LVEF; and only 7.7% had acute DHF. These differences may be largely explained by nonuniform diagnostic criteria for DHF. Different studies used different cutoffs for LVEF (≥40% vs ≥50%) to define DHF. The terms *DHF* and *heart failure with preserved LVEF* are often incorrectly considered to be equivalent. In the present study, most patients (69.1%) with preserved (≥50%) LVEF had plausible causes of AHF other than diastolic dysfunction. This suggests that a misdiagnosis of DHF can, in large part, be explained by an underestimation of dynamic mitral valve regurgitation or failure to recognize dyspnea of noncardiac origin, for example, chronic obstructive pulmonary disease or pulmonary embolism. Moreover, Doppler-derived indices of elevated LV filling pressures are not specific to LV diastolic dysfunction; and the relationship between invasively determined parameters and standard Doppler parameters were uniformly poor [28], and a diagnosis of DHF can be made without the measurement of parameters that reflect LV diastolic dysfunction [29]. Therefore, at least in patients admitted with AHF, we suggest that a diagnosis of DHF be considered only after exclusion of other causes of dyspnea in which LVEF is preserved and Doppler parameters could not be used for DHF diagnosis. Acute ischemia is often the trigger event of acute DHF; and hence, future studies defining the role of hospital catheterization in the management of these patients are warranted.

Recent studies demonstrated slightly better inhospital and similar long-term prognosis for patients with preserved vs reduced LVEF [21-23]. Patients with DHF are a subset of the population of patients with heart failure and normal LVEF, and their prognosis is not separately reported. These findings suggest that LVEF does not predict outcomes in patients with AHF. In our registry, patients with DHF had 3 to 4 times lower short- and long-term mortality rates compared with systolic heart failure; and LVEF was identified as the strongest independent predictor of outcome. Other studies also demonstrated an independent and strong association between LVEF and survival in both chronic ambulatory and AHF [5,12,30]. Differences in populations and divergent cutoffs values for LVEF may partly account for these discrepant findings.

4.5. Limitations

The major strength of the study lies in the amount of detailed data, collected prospectively by a cooperative team from an ED and cardiology department. This technique allowed for uniform diagnostic criteria of AHF and detailed descriptions of mechanisms of AHF in nonpreselected patients admitted for heart failure, which is among one of the most frequent causes of dyspnea in patients coming to an ED. The registry also has some limitations. The number of included patients is too small for subgroup analyses. The study enrolled only patients admitted to the cardiology department; patients admitted to other departments or units were not included. However, most patients with AHF are usually admitted to cardiology departments. Thus, the data from this registry may be extrapolated to the general population of patients admitted with AHF.

5. Conclusions

The present study confirmed poor short- and long-term prognoses for patients with AHF. Inhospital prognosis appeared to depend predominantly on admission hemodynamics, whereas long-term prognosis was determined mainly by global LV systolic function. Findings of the present study suggest that, in AHF not triggered by acute MI, caution should be exercised when prescribing statins or Ca blockers after an episode of acute decompensation. Most patients with AHF and preserved LVEF do not have DHF; and thus, diagnosis of DHF should be made after exclusion of other causes of dyspnea. Not all our findings can be generalized to all patient populations with AHF, particularly not to patients with mild acute decompensation of AHF. Our results are similar to findings from a subpopulation of European patients with AHF that included more seriously ill patients, which more closely met our inclusive criteria (88.1% ICU admission, 26.2% mechanical ventilation, 100% New York Heart Association IV class); and within these limits, they also approach results from similar patient populations from American EDs.

References

[1] Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005;26:384-416.

[2] Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al. EuroHeart Failure Survey II: a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. Eur Heart J 2006;27:2725-36.

[3] Fonarow GC, Heywood JT, Heidenreich PA. Temporal trends in clinical characteristics, treatments, and outcomes for heart failure hospitalization, 2002 to 2004: findings from Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). Am Heart J 2007;153: 1021-8.

[4] Fonarow GC, Adams Jr KF, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group, and Investigators. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. JAMA 2005;293:572-80.

[5] Rudiger A, Harjola VP, Muller A, et al. Acute heart failure: clinical presentation, one- year mortality and prognostic factors. Eur J of Heart Fail 2005;7:662-70.

[6] Tavazzi L, Maggioni AP, Lucci D, et al. Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy. Eur Heart J 2006;27:1207-15.
[7] Siirilä-Waris K, Lassus J, Melin J, Peuhkurinen K, Nieminen MS, Harjola VP. FINN-AKVA Study Group. Characteristics, outcomes, and predictors of 1-year mortality in patients hospitalized for acute heart failure. Eur Heart J 2006;27:3011-7.
[8] Fonarow GC. Overview of acutely decompensated congestive heart failure: a report from the ADHERE Registry. Heart Failure Reviews 2004;9:179-85.
[9] Tallman TA, Peacock F, Emerman CHL, et al. Noninvasive ventilation outcomes in 2430 acute decompensated heart failure patients: an ADHERE registry analysis. Acad Emerg Med 2008;15:355-62.
[10] Sacchetti A, Ramosak E, et al. Effect of ED management on ICU use in acute pulmonary edema. Am J Emerg Med 1999;17(6).
[11] Abraham WT, Kirkwood FA, Fonarow GC, et al. In-hospital mortality patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medication. JAmCollCardiol 2005;46:57-64.
[12] Adamopoulos C, Zannad F, Fay R, et al, the EFICA cohort study group. Ejection fraction and blood pressure are important and interactive predictors of 4-week mortality in severe acute heart failure. Eur J Heart Fail 2007;9:935-41.
[13] Zannad F, Cohen-Solal A, Desnos M, et al, the EFICA investigators. Clinical and etiological features, management and outcomes of acute heart failure: the EFICA cohort study (Suppl. Abstr.). Eur Heart J 2002;4:579. P2978.
[14] Mitchell JE, Emerging role of anemia in heart failure. Am J Cardiol 2007;99(6B):15D-20D.
[15] Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. J Am Coll Cardiol 2007;49:2231-7.
[16] Nevzorov R, Novack V, et al. Discrepancy between results of randomized control studies and retrospective analysis: the case of statin therapy effect on one-year mortality in patients with decompensated heart failure. Eur J Intern Med 2009;20(5):494-8.
[17] Lipinsky MJ, Cauthen CA, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of statins versus placebo in patients with heart failure. Am J Cardiol 2009;104(12):1708-16.
[18] Strandberg TE. Lipid-lowering drugs and heart failure: where do we go after the statin trials? Curr Opin Cardiol 2010;25(4):385-93.
[19] Lyons KS, Mc Weigh EG, et al. Statins in heart failure—where do we stand? Cardiovasc Drugs Ther 2010.
[20] Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007;28:2539-50.
[21] Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) database. J Am Coll Cardiol 2006;47:76-84.
[22] Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. Eur Heart J 2008;29:339-47.
[23] Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. N Engl J Med 2006;355:260-9.
[24] Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss C, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. J Am Coll Cardiol 1999;33:1948-55.
[25] Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population: the Rotterdam Study. Eur Heart J 1999;20:447-55.
[26] Kupari M, Lindroos M, Iivanainen AM, Heikkila J, Tilvis R. Congestive heart failure in old age: prevalence, mechanisms and 4-year prognosis in the Helsinki Ageing Study. J Intern Med 1997;241:387-94.
[27] Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. Circulation 1998;98:2282-9.
[28] Aurigemma GP, Zile WH, Gaasch MR. Lack of relationship between Doppler indices of diastolic dysfunction and left ventricular pressure transients in patients with definite diastolic heart failure. Am Heart J 2004;148:(3).
[29] Zile MR, Gaasch WH, et al. Heart failure with a normal ejection fraction. Circulation 2001;104:779-82.
[30] Rector TS, Cohn JN. Prognosis in congestive heart failure. Annu Rev Med 1994;45:341-50.

Journal of the American College of Cardiology
© 2010 by the American College of Cardiology Foundation
Published by Elsevier Inc.

Vol. 55, No. 16, 2010
ISSN 0735-1097/10/$36.00
doi:10.1016/j.jacc.2009.11.076

CME

Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Outpatients With Unexplained Dyspnea

A Pressure-Volume Loop Analysis

Martin Penicka, MD, PHD,* Jozef Bartunek, MD, PHD,* Helena Trakalova, RN,†
Hana Hrabakova, MD,† Michaela Maruskova, MD,† Jiri Karasek, MD,† Viktor Kocka, MD†

Aalst, Belgium; and Prague, Czech Republic

Objectives The aim of the present study was to diagnose heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF) in outpatients with unexplained chronic dyspnea and to elucidate its underlying mechanisms in this population using invasive pressure-volume loop analysis.

Background The diagnosis of HFPEF in stable outpatients with unexplained dyspnea is difficult.

Methods Thirty patients (age 67 ± 8.6 years, 27% males) with preserved left ventricular (LV) ejection fraction (>50%) and unexplained chronic New York Heart Association functional class II to III dyspnea underwent heart catheterization. Patients with significant coronary artery stenosis (>50%) were excluded. Pressure-volume loops were assessed using a conductance catheter at rest, hand-grip exercise, leg lifting, and nitroprusside and dobutamine infusion.

Results Twenty (66%) patients showed LV end-diastolic pressure >16 mm Hg (HFPEF), whereas the remaining 10 patients served as controls. Patients with HFPEF had significantly higher end-diastolic stiffness (0.205 ± 0.074 vs. 0.102 ± 0.017, $p < 0.001$) at rest, and their end-diastolic pressure-volume relationship showed a consistent upward and leftward shift during all hemodynamic interventions compared with controls. Regarding the underlying mechanism of HFPEF, 14 (70%) patients had markedly increased end-diastolic stiffness, which was considered a sufficient single pathology to induce increased LV end-diastolic pressure. Four (20%) patients showed a concomitant presence of moderately increased stiffness and severe LV dyssynchrony, and the remaining 2 (10%) patients, with normal stiffness, showed significant exercise-induced mitral regurgitation at hand-grip exercise. If the invasive pressure measurements were absent, only 5 (25%) of the outpatients with HFPEF fulfilled the European Society of Cardiology definition of HFPEF.

Conclusions A significant proportion of stable outpatients with unexplained chronic dyspnea may have HFPEF. In the patients whom we studied, increased LV stiffness, dyssynchrony, and dynamic mitral regurgitation were the major mechanisms underlying development of HFPEF. (J Am Coll Cardiol 2010;55:1701–10) © 2010 by the American College of Cardiology Foundation

Chronic dyspnea is associated with a variety of diseases and is also a major symptom of heart failure. The differential diagnosis of dyspnea is a daily routine in every cardiology practice. Many causes of moderate dyspnea, without apparent pathology, on routine examinations remain unexplained or are attributed simply to deconditioning or mild overweight. Other patients, without a defined diagnosis, are administered thiazide-type diuretics. Recent studies showed that half of the patients hospitalized for heart failure have preserved left ventricular (LV) ejection fractions (1,2). This suggests that the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF) in stable outpatients with chronic dyspnea is difficult.

See page 1711

The aim of the present study was to diagnose HFPEF in outpatients referred to cardiology for unexplained chronic dyspnea and to elucidate its underlying mechanisms using invasive pressure-volume (P-V) loop analysis.

Continuing Medical Education (CME) is available for this article. From the *Cardiovascular Center Aalst, Aalst, Belgium; and the †Department of Cardiology, 3rd Faculty of Medicine Charles University, University Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, Czech Republic. Supported by grant IGA NR: 9171-3 awarded by the Czech Ministry of Health. Dr. Kocka was supported by Charles University Prague Research Project MSM 0021620817 awarded by the Ministry of Education, Youth and Physical Education of the Czech Republic.

Manuscript received October 5, 2009; revised manuscript received November 13, 2009; accepted November 19, 2009.

Abbreviations and Acronyms

BNP = brain natriuretic peptide
CON = control
E_A = effective arterial elastance
EDP = end-diastolic pressure
E_{ED} = end-diastolic stiffness
HFPEF = heart failure with preserved ejection fraction
LV = left ventricular
P-V = pressure-volume
τ = relaxation time constant

Methods

Patients. The study population consisted of 30 patients (age 67 ± 8.6 years, 27% males) with preserved LV ejection fraction (>50%) who were referred, electively, for cardiology assessment for unexplained chronic New York Heart Association functional class II to III dyspnea. Symptoms were confirmed using an upright bicycle ergometry beginning at 25 W and increasing 25 W every 2 min until exhaustion. To be eligible for the study, patients had to have a sinus rhythm, normal lung function tests, no overt lung pathology (chest X-ray), normal blood counts, and normal D-dimers. Patients with a history of recent (≤6 months) acute coronary syndrome, the presence of significant (>50%) stenosis of any coronary artery, coronary artery bypass grafting, more than moderate mitral regurgitation or more than mild disease of the other valves, hypertrophic cardiomyopathy, atrial fibrillation, pulmonary disease, or anemia were excluded. Patients with a history of coronary artery disease, post-percutaneous coronary intervention (>6 months), or post-myocardial infarction (>6 months) were not excluded provided they showed preserved LV ejection fractions and had no significant coronary artery stenosis. The study protocol was approved by the medical ethics committees of all involved institutions, and informed consent was obtained from all patients.

Study protocol. All patients underwent right and left heart catheterization to assess the P-V relationship. Steady-state P-V loops were recorded at rest and during hemodynamic interventions in the following sequence: at rest, at the end of sustained hand-grip exercise (increased afterload), during

Table 1 Baseline Clinical, Echocardiographic, and Hemodynamic Characteristics for the HFPEF and CON Groups

	HFPEF (n = 20)	CON (n = 10)	p Value HFPEF vs. CON
Age, yrs	67 ± 8.5	66 ± 9.0	0.79
Males	5 (25)	3 (33)	1
NYHA functional class II/III	10 (50)/10 (50)	5 (50)/5 (50)	1
Duration of dyspnea, yrs	1.3 ± 0.84	1.2 ± 1.02	0.93*
Concomitant diseases			
Arterial hypertension	14 (70)	7 (70)	1
Diabetes mellitus	6 (30)	2 (20)	0.68
Previous PCI/MI	3 (15)/2 (10)	1 (10)/1 (10)	1.00/1.00
Medication			
Diuretics	9 (45)	3 (30)	0.69
ACE inhibitors/ARBs	10 (50)	4 (40)	0.71
Beta-blockers	10 (50)	4 (40)	0.71
Body mass index, kg/m^2	31.4 ± 6.4	28.5 ± 4.5	0.23
Body surface area, m^2	2.03 ± 0.34	1.94 ± 0.25	0.49
Creatinine, μmol/ml	100 ± 31	87 ± 25	0.29
Heart rate, beats/min	71±11	75 ± 15	0.43
Systolic blood pressure, mm Hg	128 ± 42	138 ± 20	0.52
Physical findings			
Pulmonary rales	6 (30)	3 (30)	1
Increased jugular venous pressure	3 (15)	1 (10)	1
Hepatomegaly	0	1	NA
Peripheral edema	5 (25)	2 (20)	1
Third heart sound	4 (20)	1 (10)	0.64
Cardiac murmur	6 (30)	2 (20)	0.68
Bicycle ergometry			
Exercise duration, min	4.3 ± 3.5	7.3 ± 3.2	<0.001
Peak work, W	54 ± 19	91 ± 24	<0.001
Peak heart rate, beats/min	109 ± 20	126 ± 26	0.046
Increase in heart rate 0 → 25 W, %	26 ± 12	24 ± 15	0.81
Increase in heart rate 0 → 50 W, %	41 ± 28	38 ± 22	0.63
BNP, pg/ml	68 (5–584)	21 (6–115)	0.09
Chest X-ray			
Hilus hyperemia	6 (30)	2 (20)	0.68
Heart enlargement	3 (15)	2 (20)	1

Continued on next page

conductance catheter, with a 10-mm interelectrode spacing (CD Leycom, Zoetemeer, the Netherlands), was introduced into the left ventricle via the femoral artery. LV volume was calibrated using thermodilution and hypertonic saline dilution (7,8). Hemodynamic indexes were calculated as the mean of all beats, excluding extrasystoles, during a steady-state period of ≈20 s. Analysis of P-V loops was performed using commercial software (CD Leycom). LV function was assessed using heart rate; stroke volume, cardiac output; LV end-systolic and -diastolic pressures and volumes; LV ejection fraction; maximal and minimal rate of LV pressure change (dP/dt_{max}, dP/dt_{min}), and the relaxation time constant (τ). LV end-systolic elastance was derived from the end-systolic pressure divided by the end-systolic volume. End-diastolic stiffness (E_{ED}) was estimated by dividing end-diastolic pressure by end-diastolic volume. Effective arterial elastance (E_A) was assessed as end-systolic pressure divided by stroke volume, and ventricular-arterial coupling was calculated as LV end-systolic elastance/E_A. LV mechanical dyssynchrony was assessed as described previously (9).

Definition of HFPEF. HFPEF was defined at P-V catheterization by a LV end-diastolic pressure >16 mm Hg at rest or during hemodynamic interventions (5,10–12).

Statistical analysis. Data are presented as mean ± SD. Group comparisons were tested using the unpaired *t* test and chi-square test. Comparisons among hemodynamic interventions were performed using a repeated-measures 1-way analysis of variance, with a Dunnett's test for multiple comparisons. The Fisher exact test was used to compare categorical variables in 2 × 2 contingency tables. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Results

Baseline characteristics. Patients were divided into HFPEF and control (CON) groups according to LV end-diastolic pressure at catheterization. The HFPEF group (n = 20) consisted of 17 patients with LV end-diastolic pressure >16 mm Hg at rest and 3 patients with normal resting values that increased significantly during hemodynamic interventions. The remaining patients (n = 10) with consistently lower LV end-diastolic pressures served as the CON group. Baseline clinical characteristics of the 2 groups are shown in Table 1. Of the 30 study participants, most (73%) were female. Baseline clinical characteristics (which included personal history, concomitant diseases, medications, and findings on physical examination) were similar in both groups. Half of the patients had New York Heart Association functional class III symptoms. The average duration of symptoms was slightly more than 1 year (range 0.5 to 4 years). Hypertension was common in both groups. Seven (23%) patients had a history of coronary artery disease. Patients with HFPEF had significantly shorter exercise duration than the CON group ($p < 0.001$). Most of the HFPEF patients completed only 1 or 2 stages of exercise with a similar increase in heart rate as the controls. None of the patients showed signs of ischemia. BNP tended to be higher in the HFPEF group compared with the CON group. However, only 3 patients from the HFPEF group showed BNP values above the recommended European Society of Cardiology cutoff (200 pg/ml) for diagnosis of HFPEF. Five patients from the HFPEF and 1 patient from the CON group showed BNP values that were borderline (100 to 200 pg/ml). The 12 remaining patients in the HFPEF group had normal BNP (<100 pg/ml). The percentage of patients with abnormal chest X-rays, which supported a diagnosis of heart failure, was similar in both groups. None of the patients showed any signs of lung congestion. Patients with HFPEF had significantly larger left atrial volume and tended to show larger LV end-diastolic diameter and LV mass compared with controls. LV volume and ejection fraction were similar in both groups. Abnormal patterns of mitral inflow were observed in all patients with HFPEF compared with only one-half of the controls. Three patients from the HFPEF group and 1 from the CON group met the European Society of Cardiology cutoff values (E/A <0.5 and DT >280 ms). Restrictive mitral flow was not observed in any of the patients. The HFPEF group showed significantly lower septal, lateral, and average E′ and higher E/E′ compared with the CON group. However, only 20%, 40%, and 30% from the HFPEF group had septal E/E′ (≥15), lateral E/E′ (≥12), and average E/E′ (≥13), respectively, above the recommended cutoff to diagnose increased LV filling pressures. In contrast, 20% to 40% of HFPEF patients showed nondiagnostic (borderline) E/E′ and 40% normal E/E′. In the CON group, up to 20% of patients showed diagnostic E/E′, whereas 20% to 40% presented with borderline E/E′ (p = NS compared with the HFPEF group). Prevalence of mild-to-moderate mitral regurgitation did not differ between groups. Patients with HFPEF showed significantly higher pulmonary capillary wedge pressures and systolic pulmonary artery pressures than controls.

Hemodynamic interventions. Table 2 shows indices of global LV performance. At rest, the HFPEF group had significantly higher LV end-diastolic pressures and dyssynchrony than the CON group. In contrast, cardiac output, heart rate, LV volume, and ejection fraction were similar. In both groups, the end-diastolic pressure response to hemodynamic interventions followed similar trends, which increased during hand grip and leg lift and decreased during nitroprusside and dobutamine infusion. Three patients with HFPEF had normal resting values for end-diastolic pressure but showed a significant increase during both hand grip and leg lift (n = 2) or during dobutamine infusion (n = 1). Moreover, the hand-grip exercise induced significant (≥3/4) mitral regurgitation in 2 patients who had only mild regurgitation while at rest; both patients were in the HFPEF group. The leg lift was not associated with any significant hemodynamic changes. Nitroprusside and dobutamine infusions were associated with decreased volumes and increased ejection fraction and cardiac output (dobutamine). Average dyssynchrony did not change significantly in response to hemodynamic changes.

Table 2 Indices of Global Left Ventricular Performance at Rest and During Hemodynamic Interventions (P-V Loop Analysis)

	HFPEF (n = 20)	CON (n = 10)	p Value HFPEF vs. CON
End-diastolic pressure, mm Hg			
Rest	21 ± 6.3	11 ± 1.5	<0.001
Hand grip	28 ± 5.4*	13 ± 1.6†	<0.001
Leg lifting	24 ± 4.3	14 ± 1.0*	<0.001
Nitroprusside infusion	13 ± 5.3*	8 ± 2.6*	0.028
Dobutamine infusion	16 ± 8.4†	8 ± 2.6*	0.019
p Value (ANOVA)	<0.001	<0.001	
Cardiac output, l/min			
Rest	4.9 ± 1.5	5.3 ± 1.00	0.47
Handgrip	4.9 ± 1.3	5.5 ± 1.2	0.4
Leg lifting	4.9 ± 1.5	5.8 ± 0.8	0.2
Nitroprusside	5.2 ± 2.0	5.8 ± 0.8	0.43
Dobutamine	6.2 ± 2.3†	6.8 ± 2.0†	0.61
p Value (ANOVA)	<0.01	<0.01	
End-systolic volume, ml			
Rest	67 ± 27	66 ± 11	0.88
Hand grip	75 ± 28‡	68 ± 16	0.59
Leg lifting	72 ± 28	63 ± 12	0.52
Nitroprusside infusion	56 ± 28*	50 ± 17†	0.65
Dobutamine infusion	50 ± 24*	51 ± 16‡	0.91
p Value (ANOVA)	<0.001	<0.001	
End-diastolic volume, ml			
Rest	138 ± 45	139 ± 20	0.94
Hand grip	139 ± 45	136 ± 19	0.82
Leg lifting	141 ± 45	136 ± 17	0.77
Nitroprusside infusion	119 ± 47*	120 ± 29*	0.99
Dobutamine infusion	115 ± 53*	107 ± 21*	0.64
p Value (ANOVA)	<0.001	<0.001	
Ejection fraction, %			
Rest	60 ± 5	61 ± 3	0.52
Hand grip	55 ± 6	59 ± 6	0.21
Leg lifting	59 ± 6	64 ± 4	0.045
Nitroprusside infusion	66 ± 8‡	67 ± 5	0.76
Dobutamine infusion	68 ± 11†	67 ± 10	0.81
p Value (ANOVA)	<0.001	0.019	
Heart rate, beats/min			
Rest	67 ± 9	69 ± 9	0.62
Hand grip	74 ± 13	75 ± 9	0.83
Leg lifting	68 ± 9	71 ± 8	0.58
Nitroprusside infusion	71 ± 10	76 ± 11‡	0.25
Dobutamine infusion	93 ± 12*	98 ± 11*	0.35
p Value (ANOVA)	<0.001	<0.001	
Dyssynchrony, %			
Rest	28 ± 7	19 ± 7	0.009
Hand grip	29 ± 5	20 ± 10	0.005
Leg lifting	27 ± 6	18 ± 5	0.009
Nitroprusside infusion	27 ± 6	20 ± 5	0.004
Dobutamine infusion	27 ± 7	21 ± 7	0.002
p Value (ANOVA)	0.016	0.73	

*p < 0.001 vs. baseline (Dunnett's test for multiple comparison); †p < 0.01 vs. baseline (Dunnett's test for multiple comparison); ‡p < 0.05 vs. baseline (Dunnett's test for multiple comparison).
ANOVA = analysis of variance; other abbreviations as in Table 1.

Table 3 shows indices of LV systolic and diastolic function. At rest, patients with HFPEF had significantly higher end-systolic pressures and tended to have higher end-systolic elastance than controls. All indices of systolic function showed significant increases during dobutamine infusion in both groups compared with resting values. In contrast, handgrip, leg lift, and nitroprusside did not induce any significant changes. In the HFPEF group, the resting LV τ was significantly longer and E_{ED} greater compared with the CON group. Dobutamine was associated with significant shortening of τ only in the CON group, although in the HFPEF group, the average τ value was also reduced, but insignificantly. E_{ED} increased in response to hand grip in both groups but significantly more in patients with HFPEF. Nitroprusside reduced E_{ED} only in the HFPEF group. In addition, resting values of E_A were higher in the HFPEF than in the CON group (2.23 ± 0.72 vs. 1.66 ± 0.23, respectively; p = 0.025). In contrast, the ratio end-systolic elastance/E_A, which defines ventricular-arterial coupling, was similar in both groups (1.38 ± 0.25 vs. 1.42 ± 0.18, p = 0.63) due to the compensatory higher end-systolic elastance in the HFPEF group. The average values of major hemodynamic indices at baseline and during hemodynamic interventions are shown in Figure 1.

Mechanism of HFPEF. Figure 2 shows end-diastolic P-V relationships in both groups. In patients with HFPEF, the end-diastolic P-V relationship was consistently shifted upward and leftward compared with controls, regardless of the hemodynamic situation. A total of 14 (70%) patients with HFPEF had resting E_{ED} values >2 SDs (>0.178 mm Hg/ml) higher than the highest value (0.144 mm Hg/ml) of E_{ED} in the CON group. None of these patients had normal resting LV end-diastolic pressures. Thus, in these individuals, the markedly increased LV end-diastolic stiffness was considered to be the underlying HFPEF mechanism (Table 4). Lower E_{ED}, which overlapped with that in the CON group, was observed in 6 (30%) patients with HFPEF. Severe mitral regurgitation during the handgrip exercise developed in 2 of these patients, both with a history of myocardial infarction and hypokinesis in the segment adjacent to posterior papillary muscle. They had resting LV end-diastolic pressures within the normal range and showed normal resting E_{ED} (0.085 and 0.091 mm Hg/ml). The 4 remaining HFPEF patients showed a concomitant presence of significant LV dyssynchrony and intermediate E_{ED} (range 0.140 to 0.153 mm Hg). Three of these patients had elevated resting LV end-diastolic pressures and very high degree of resting dyssynchrony (all 33% to 34%) (Fig. 3). The remaining patient had a normal resting LV end-diastolic pressure and lower dyssynchrony (23%); however, both parameters worsened during dobutamine infusion. In addition, 1 patient in the CON group had a very high resting dyssynchrony (30%) that did not worsen after administration of dobutamine. The patient had a low E_{ED} (0.104 mm Hg/ml) and a normal LV end-diastolic pressure, both at rest and during all hemodynamic interventions.

JACC Vol. 55, No. 16, 2010
April 20, 2010:1701–10

Table 3 Indices of Left Ventricular Systolic and Diastolic Function at Rest and During Hemodynamic Interventions (P-V Loop Analysis)

	HFPEF (n = 20)	CON (n = 10)	p Value HFPEF vs. CON
End-systolic pressure, mm Hg			
Rest	153 ± 24	127 ± 12	0.006
Hand grip	182 ± 27*	144 ± 14†	<0.001
Leg lifting	158 ± 18	131 ± 11	<0.001
Nitroprusside	123 ± 18‡	105 ± 16‡	0.007
Dobutamine	135 ± 32‡	104 ± 25‡	0.022
p Value (ANOVA)	<0.001	<0.001	
dP/dt_{max}, mm Hg/s			
Rest	1,491 ± 331	1,452 ± 231	0.75
Hand grip	1,726 ± 383	1,718 ± 314	0.96
Leg lifting	1,536 ± 356	1,529 ± 210	0.96
Nitroprusside infusion	1,630 ± 390	1,616 ± 268	0.92
Dobutamine infusion	3,285 ± 937*	3,973 ± 1079*	0.12
p Value (ANOVA)	<0.001	<0.001	
E_{ES}, mm Hg/ml			
Rest	3.12 ± 1.19	2.36 ± 0.48	0.072
Hand grip	3.33 ± 1.22	2.63 ± 0.51	0.11
Leg lifting	3.36 ± 1.33	2.79 ± 0.54	0.22
Nitroprusside infusion	3.74 ± 1.72	3.29 ± 1.62	0.53
Dobutamine infusion	4.36 ± 2.10*	4.20 ± 1.75*	0.85
p Value (ANOVA)	<0.001	<0.001	
dP/dt_{min}, mm Hg/s			
Rest	−1,964 ± 691	−2,129 ± 383	0.5
Hand grip	−2,093 ± 693	−2,393 ± 343	0.22
Leg lifting	−2,112 ± 657	−2,186 ± 363	0.75
Nitroprusside infusion	−1,737 ± 539	−2,067 ± 383	0.12
Dobutamine infusion	−2,167 ± 930	−2,244 ± 408	0.81
p Value (ANOVA)	0.024	0.13	
τ, ms			
Rest	42 ± 8	34 ± 3	0.005
Hand grip	46 ± 10	36 ± 4	0.004
Leg lifting	43 ± 8	33 ± 3	0.002
Nitroprusside infusion	40 ± 7	34 ± 3	0.012
Dobutamine infusion	34 ± 16	25 ± 4*	0.075
p Value (ANOVA)	0.009	<0.001	
E_{ED}, mm Hg/ml			
Rest	0.205 ± 0.074	0.102 ± 0.017	<0.001
Hand grip	0.259 ± 0.072*	0.125 ± 0.020†	<0.001
Leg lifting	0.229 ± 0.069	0.130 ± 0.015‡	<0.001
Nitroprusside infusion	0.139 ± 0.045*	0.093 ± 0.044	0.025
Dobutamine infusion	0.186 ± 0.067	0.098 ± 0.018	<0.001
p Value (ANOVA)	<0.001	<0.001	

*p < 0.001 vs. baseline (Dunnett's test for multiple comparison); †p < 0.05 vs. baseline (Dunnett's test for multiple comparison); ‡p < 0.01 vs. baseline (Dunnett's test for multiple comparison).
E_{ED} = end-diastolic stiffness; E_{ES} = end-systolic elastance; τ = relaxation time constant; other abbreviations as in Tables 1 and 2.

Discussion

The major findings can be summarized as follows: 1) a significant proportion of outpatients with unexplained chronic dyspnea have HFPEF; 2) significant abnormalities of LV diastolic function were observed in the majority of cases and increased LV stiffness seemed to be the predominant mechanisms underlying elevated LV filling pressures; 3) in patients with moderately increased stiffness, severe LV dyssynchrony may contribute to HFPEF, whereas significant dyssynchrony alone is unlikely to be associated with increased filling pressures; and 4) in patients with a history of myocardial infarction, some cases of HFPEF may be attributable to significant worsening of resting mild to moderate functional mitral regurgitation during increased afterload.

Diagnosis of HFPEF. Diagnosis of heart failure is based on symptoms and signs typical for heart failure, accompanied by objective evidence of resting structural or functional heart abnormalities including increased BNP levels and an abnormal echocardiogram (13). The definition of HFPEF also requires an LV ejection fraction >50%, LV end-

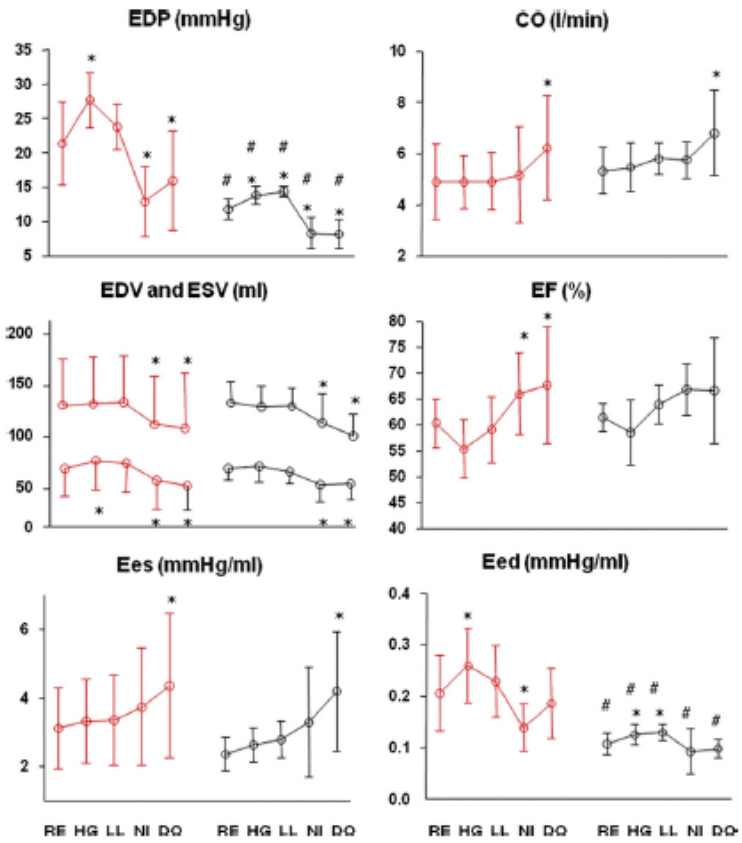


Figure 1 Hemodynamic Indices

Major hemodynamic indices at rest (RE), during hand grip (HG), leg lifting (LL), and nitroprusside (NI) and dobutamine (DO) infusions in the heart failure with preserved ejection fraction **(red)** and control **(black)** groups. *Statistically significant difference compared with baseline. #Statistically significant difference between both groups; CO = cardiac output; EDP = end-diastolic pressure; EDV = end-diastolic volume; Eed = end-diastolic stiffness; Ees = end-systolic elastance; EF = ejection fraction; ESV = end-systolic volume.

diastolic volume index <97 ml/m², and evidence of diastolic dysfunction (12). In the present study, HFPEF was diagnosed by invasive measurement of LV end-diastolic pressure using a tip manometer catheter. This approach is considered the gold standard for diagnosis of HFPEF, but may not be feasible in everyday clinical practice. In fact, in the absence of the invasive pressure measurement, only 5 (25%) of our HFPEF outpatients but also 2 (20%) of our controls fulfilled the European Society of Cardiology definition of HFPEF. Furthermore, in the HFPEF group, only 2 patients showed elevated BNP levels above the proposed threshold, and 6 patients had mitral flow patterns that allowed increased LV filling pressures. In addition, using a pulse-wave Doppler imaging–derived E/E′ suggested HFPEF in only 20% to 40% of patients with increased LV filling pressures, depending on the mitral annular site with highest yield for the lateral E/E′. The remaining HFPEF showed either nondiagnostic (20% to 40%) or normal (40%) E/E′. Of interest, borderline E/E′ was also noted in 20% to 40% of controls without heart failure and with normal filings pressure. This suggests a low sensitivity and specificity relative to the proposed criteria for diagnosis of HFPEF in stable outpatients. A potential explanation may be that heart failure guidelines are based on large registries that include, primarily, patients hospitalized for heart failure (12,13). The clinical presentations, BNP levels, and echocardiographic indices may differ among patients with acute deteriorating heart failure and stable outpatients with chronic dyspnea.

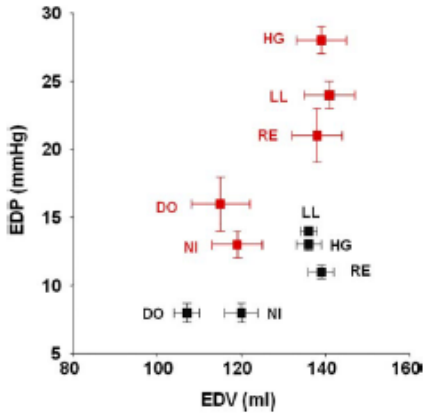


Figure 2 LV End-Diastolic Pressure Volume Relationship

Left ventricular (LV) end-diastolic pressure-volume relationship in the heart failure with preserved ejection fraction (**red**) and control (**black**) groups. Each **square** indicates the average value of end-diastolic volume (EDV) (**horizontal error bars** showing SEM) and end-diastolic pressure (EDP) (**vertical error bars** showing SEM) at rest (RE), during hand grip (HG), leg lifting (LL), and nitroprusside (NI) and dobutamine (DO) infusions.

Therefore, our findings support the more liberal use of right heart catheterization to diagnose accurately HFPEF in such outpatients. At catheterization, hemodynamic interventions such as simple hand grip or leg lift may be further helpful to unmask HFPEF, as was elicited in 3 (15%) of our HFPEF patients with normal LV end-diastolic pressures at rest.

Mechanisms of HFPEF. Recent studies have suggested several causal mechanisms underlying the onset of HFPEF (10,14–17). Corroborating findings of previous studies (10,14,15), we observed normal LV systolic functions, normal contractile reserves, and normal ventricular-arterial coupling in patients with HFPEF, although it should be noted that the load-independent derivation of the P-V relationship was not used in the present study (14,18). Hence, the accuracy of systolic function assessment could be reduced by the fact that HFPEF patients had significantly higher LV end-systolic pressure compared with controls. Also, none of the patients showed reduced chronotropic reserves (17) or significant renal insufficiency as a prerequisite for fluid overload (16). The largest studies to date in patients with HFPEF demonstrated an increased P-V–derived LV stiffness as the main abnormality in HFPEF (14,15). Corroborating these findings, patients with HFPEF showed consistent upward and leftward shifts of the LV end-diastolic P-V relationship compared with controls. A total of 14 (70%) patients with HFPEF showed markedly increased LV stiffness, implicating it in the onset of HFPEF. In these patients, the increased stiffness was considered to be the leading mechanism underlying increased LV filling pressures. Four (20%) patients had intermediate LV thickness, which overlapped with the highest values measured in the CON group. All these patients showed severe LV dyssynchrony at rest or during the dobutamine stress test. This suggests that moderately increased LV thickness is not sufficient to induce HFPEF and 1 or more additional pathologies are needed, for example, inotropic incompetence (17), fluid overload (16), or (as in our case) significant LV dyssynchrony.

Several studies have demonstrated the high prevalence (18% to 45%) of significant dyssynchrony in patients with HFPEF (19–21). The presence of significant dyssynchrony impairs LV systolic and diastolic function (21). Corroborating these reports, in the present study, patients with HFPEF showed significantly higher resting dyssynchrony compared with controls. In individuals with moderately increased LV stiffness with overlapping values between the HFPEF and control groups, the concomitant presence of severe dyssynchrony seemed to be the critical mechanism underlying the development of HFPEF. It seems that, in contrast to systolic LV dysfunction (22–24), in patients with normal systolic function and LV stiffness, isolated dyssynchrony, albeit significant, may not be a sufficient pathology to induce or worsen heart failure. In the present study, dobutamine infusion induced a significant increase in end-diastolic pressure due to worsening of LV dyssynchrony; this was observed in 1 patient who had a normal resting LV end-diastolic pressure and lower resting dyssynchrony. Of note, this patient also had moderately elevated LV stiffness.

The remaining 2 (10%) HFPEF patients with normal LV stiffness showed significant dynamic mitral regurgitation during the hand-grip exercise. Both patients had a history of myocardial infarction, hypokinesis at the level of posterior papillary muscle, and mild mitral regurgitation at rest. This implicates dynamic dyssynchrony and mitral regurgitation in the development of symptoms in some patients with HFPEF. It also suggests that conducting stress tests may be useful in patients after myocardial infarction with unexplained dyspnea.

Study limitations. In the present study, the end-diastolic P-V relationship was not obtained using an acute preload reduction during occlusion of inferior vena cava (14,18). This method allows load-independent assessment of ventricular function. In the present study, the LV stiffness was derived by a load-dependent method as the ratio of end-diastolic pressure to end-diastolic volume. Yet the results were consistent with those of previous studies that used the multiple-loop, load-independent approach (14,25). The number of included patients is small, and,

Table 4 Potential Mechanism of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction

	High E_{CD} (>0.178 mm Hg/ml)	Low E_{CD} (<178 mm Hg/ml)
HFPEF/CON, n (%)	14 (70)/0 (0)	6 (30)/10 (100)
Severe dynamic MR (≥3/4), n	0	2
Dyssynchrony, %	26 ± 7	31 ± 5/19 ± 7

Abbreviations as in Tables 1 and 3.

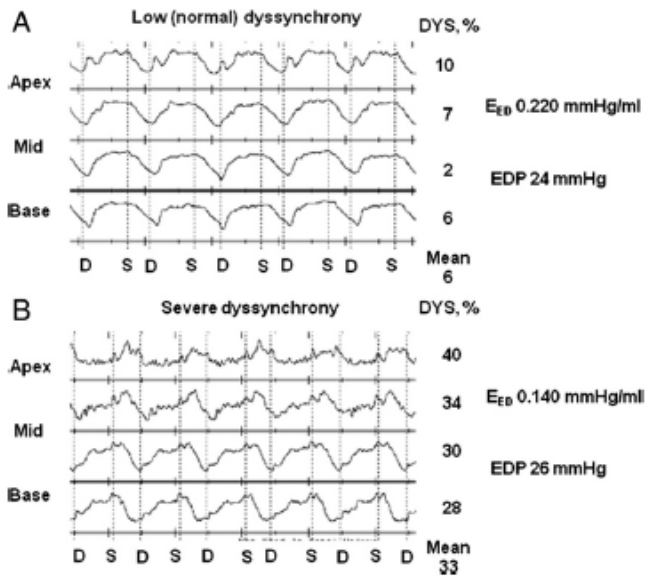


Figure 3 LV Dyssynchrony

Examples of 2 patients with heart failure with preserved ejection fraction. **(A)** A patient with very small (physiological) left ventricular (LV) dyssynchrony (DYS). **(B)** A patient with severe left ventricular dyssynchrony. In the first patient, the segmental volume signal is fairly homogeneous with the synchronized onset of systole (S) and diastole (D). In contrast, in the second patient, the onset of systole and diastole is very nonhomogeneous with a significant delay, particularly in the apical segments. This results in inefficient left ventricular contraction against a closed aortic valve and thus impairment of diastolic function with increased end-diastolic pressure (EDP). Note the severely increased end-diastolic stiffness (E_{ED}) in the patient in **A** and intermediate stiffness in the patient in **B**. Resting EDPs were similar.

hence, the results may not be applicable to the general population of patients with HFPEF. In the present study, the number of comparisons exceeds the number of subjects. This may result in the increase in type I error (false positive).

Conclusions

Using invasive P-V loop analysis, the present study demonstrated that increased LV stiffness, dynamic LV dyssynchrony, and dynamic mitral regurgitation were the major mechanisms underlying the development of HFPEF in stable patients with unexplained dyspnea included in this study. Because the majority of these outpatients do not fulfill the diagnostic criteria for heart failure and noninvasive tests do not show overt pathology, a correct diagnosis of HFPEF represents a challenge. After negative findings on coronary angiography, the patient's symptoms are often attributed to noncardiac causes. Yet, a cardiac origin of dyspnea is common in this population and can be elucidated by careful invasive hemodynamic assessment. Further studies should address the development of an optimal noninvasive workup suitable to reliably diagnose HFPEF in stable outpatients.

Acknowledgment

The authors thank Jan Schreuder for his excellent assistance throughout the study.

Reprint requests and correspondence: Dr. Martin Penicka, Cardiovascular Center Aalst, Moorselbaan 164, 9300 Aalst, Belgium. E-mail: martin.penicka@olvz-aalst.be.

REFERENCES

1. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. Eur Heart J 2003;24:442–63.
2. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2006;355:251–9.
3. Lancellotti P, Troisfontaines P, Toussaint AC, Pierard LA. Prognostic importance of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. Circulation 2003;108:1713–7.
4. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiogr 2006;7:79–108.
5. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. Eur J Echocardiogr 2009;10:165–93.
6. Steendijk P, Tulner SA, Bax JJ, et al. Hemodynamic effects of long-term cardiac resynchronization therapy: analysis by pressure-volume loops. Circulation 2006;113:1295–304.

7. Baan J, van der Velde ET, de Bruin HG, et al. Continuous measurement of left ventricular volume in animals and humans by conductance catheter. Circulation 1984;70:812–23.
8. Steendijk P, Staal E, Jukema JW, Baan J. Hypertonic saline method accurately determines parallel conductance for dual-field conductance catheter. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001;281:H755–63.
9. Steendijk P, Tulner SA, Schreuder JJ, et al. Quantification of left ventricular mechanical dyssynchrony by conductance catheter in heart failure patients. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004;286:H723–30.
10. Baicu CF, Zile MR, Aurigemma GP, Gaasch WH. Left ventricular systolic performance, function, and contractility in patients with diastolic heart failure. Circulation 2005;111:2306–12.
11. Tschope C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss HP. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. Eur Heart J 2005;26:2277–84.
12. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007;28:2539–50.
13. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J 2008;29:2388–442.
14. Westermann D, Kasner M, Steendijk P, et al. Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction. Circulation 2008;117:2051–60.
15. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. Circulation 2007;115:1982–90.
16. Maurer MS, King DL, El-Khoury Rumbarger L, Packer M, Burkhoff D. Left heart failure with a normal ejection fraction: identification of different pathophysiologic mechanisms. J Card Fail 2005;11:177–87.
17. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. Circulation 2006;114:2138–47.
18. Kawaguchi M, Hay I, Fetics B, Kass DA. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. Circulation 2003;107:714–20.
19. Yu CM, Zhang Q, Yip GW, et al. Diastolic and systolic asynchrony in patients with diastolic heart failure: a common but ignored condition. J Am Coll Cardiol 2007;49:97–105.
20. De Sutter J, Van de Veire NR, Muyldermans L, et al. Prevalence of mechanical dyssynchrony in patients with heart failure and preserved left ventricular function (a report from the Belgian Multicenter Registry on dyssynchrony). Am J Cardiol 2005;96:1543–8.
21. Wang J, Kurrelmeyer KM, Torre-Amione G, Nagueh SF. Systolic and diastolic dyssynchrony in patients with diastolic heart failure and the effect of medical therapy. J Am Coll Cardiol 2007;49:88–96.
22. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, Olson S, Shafer P, Wooley CF. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. Circulation 1989;79:845–53.
23. Xiao HB, Brecker SJ, Gibson DG. Effects of abnormal activation on the time course of the left ventricular pressure pulse in dilated cardiomyopathy. Br Heart J 1992;68:403–7.
24. Blanc JJ, Fatemi M, Bertault V, Baraket F, Etienne Y. Evaluation of left bundle branch block as a reversible cause of non-ischaemic dilated cardiomyopathy with severe heart failure. A new concept of left ventricular dyssynchrony-induced cardiomyopathy. Europace 2005;7:604–10.
25. Liu CP, Ting CT, Lawrence W, Maughan WL, Chang MS, Kass DA. Diminished contractile response to increased heart rate in intact human left ventricular hypertrophy. Systolic versus diastolic determinants. Circulation 1993;88:1893–906.

Key Words: catheterization ▪ diastolic dysfunction ▪ heart failure ▪ preserved ejection fraction.

Go to **http://cme.jaccjournals.org**
to take the CME quiz for this article.

ELSEVIER

International Journal of Cardiology 124 (2008) 40–46

International Journal of Cardiology

www.elsevier.com/locate/ijcard

Tissue Doppler predicts long-term clinical outcome after cardiac resynchronization therapy

Martin Penicka [a,b], Marc Vanderheyden [b], Peter Geelen [b], Linda Mortier [b], Marc Goethals [b], Sofie Verstreken [b], Jiri Karasek [a], Bernard De Bruyne [b], Jozef Bartunek [b,*]

[a] *Cardiocenter, Department of Cardiology, 3rd Medical School Charles University and University Hospital Kralovske Vinohrady Prague, Czech Republic*
[b] *Cardiovascular Center, OLV Hospital, Moorselbaan 164, 9300 Aalst, Belgium*

Received 22 January 2006; received in revised form 6 June 2006; accepted 30 December 2006
Available online 26 March 2007

Abstract

Background: Pulsed-wave tissue Doppler imaging (TDI) was shown to predict short-term left ventricular functional recovery after cardiac resynchronization therapy (CRT). However, few data are available regarding the baseline cardiac asynchrony and clinical outcome after CRT.

Therefore, we aimed to investigate the prognostic value of pre-CRT cardiac asynchrony on clinical outcome after CRT.

Methods: The study population consisted of 48 consecutive patients with moderate to severe heart failure and a wide QRS complex undergoing implantation of biventricular pacemaker. Cardiac asynchrony was assessed at pulsed-wave TDI from measurements of regional electromechanical coupling times in basal segments of both ventricles (Sum asynchrony). Clinical end-points were cardiac mortality and hospitalization for worsening heart failure.

Results: During a follow-up period of 970±319 days, clinical end-point (9 deaths, 15 hospitalizations) occurred in 24 patients (clinical nonresponders). At baseline, responders showed higher asynchrony than nonresponders (153±57 ms vs. 103±58 ms, $p<0.01$). Sum asynchrony of >98 ms showed the highest accuracy (AUC=0.80, sensitivity 92%, specificity 67%) to identify responders. In contrast, baseline NYHA class, conventional echo-Doppler indices and QRS complex duration were similar in both groups. Eight end-point events (3 deaths) occurred in 30 patients with significant Sum asynchrony (>98 ms) as compared to 16 events (6 deaths) in 18 patients with smaller Sum asynchrony (27% vs. 89%; HR 0.14; 95% CI 0.04 to 0.46; $p<0.001$). Favorable clinical outcome was associated with larger left ventricular functional recovery at 2 years follow-up ($p<0.001$).

Conclusions: TDI-derived index of baseline intra- and interventricular asynchrony appears to predict long-term clinical outcome after CRT.
© 2007 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Pacing; Heart failure; Tissue Doppler imaging; Echocardiography

1. Introduction

Cardiac resynchronization therapy (CRT) has become an established therapy for patients with severe heart failure and wide QRS complex [1–4]. Several mechanistic studies demonstrated strong relationship between cardiac mechanical asynchrony and improvement of symptoms, quality of life, exercise tolerance or reverse left ventricular (LV) remodeling after CRT [5–12]. Yet, using the width of QRS complex as the major inclusion criterion, 2 recent large randomized trials [3,4] reported prevalence of primary clinical end points (death or hospitalization) as high as 39% (CARE-HF) or 56% (COMPANION), respectively, indicating that a number of clinical nonresponders does not benefit from the therapy This indicates that, selection of patients for CRT based on the QRS complex is associated with a high number of clinical nonresponders and represents the major shortcoming of the current clinical criteria.

* Corresponding author. Tel.: +32 53 72 4447; fax: +32 53 72 4550.
E-mail address: jozef.bartunek@olvz-aalst.be (J. Bartunek).

0167-5273/$ - see front matter © 2007 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.
doi:10.1016/j.ijcard.2006.12.035

Tissue Doppler imaging (TDI) allows a straightforward, on-line assessment of the cardiac mechanical asynchrony [7]. We have previously demonstrated high accuracy of the TDI-derived index of intra- and interventricular asynchrony to predict LV functional recovery and reverse remodeling at 6 months of CRT [7]. However, few data are available regarding the baseline cardiac asynchrony and clinical outcome after CRT. Therefore, the objective of the present study was to investigate prospectively the prognostic value of pre-CRT TDI-derived assessment of cardiac asynchrony to predict clinical outcome after biventricular pacing.

2. Materials and methods

2.1. Patients

This is a prospective, single center, follow-up study. The study population consisted of 48 consecutive patients (age 70±6 years; 77% males) with moderate to severe heart failure and a wide QRS complex (182±32 ms) who underwent implantation of biventricular pacemaker. Patients were eligible for the study if they had:

(1) Congestive heart failure (NYHA ≥ II) for at least 12 months due to idiopathic or ischemic cardiomyopathy. The NYHA II patients could be included only if they had hospitalization for worsening heart failure during the previous 12 months; (2) Stable (ACE inhibitors, betablockers) medication for ≥3 months; (3) Wide QRS complex (≥130 ms) of left bundle branch block-like morphology; (4) LV ejection fraction ≤35%, as assessed by echocardiography; (5) Successful implantation of biventricular pacemaker; (6) Sustained biventricular capture during follow-up. Patients with acute coronary syndrome or revascularization in the previous 6 months, and with a previously implanted pacemaker were excluded. The study protocol was approved by Medical Ethical Committees of the OLV Ziekenhuis, Aalst and Charles University, Prague and informed consent was obtained from all patients.

2.2. Implantation of the biventricular pacemaker

Commercially available over-the-wire leads were implanted in a posterolateral side-branch of the coronary sinus and connected to a biventricular pacemaker as previously described [13].

2.3. Study protocol

At baseline, all patients underwent pre-CRT two-dimensional echo-Doppler examination to measure LV ejection fraction and dimensions. Cardiac mechanical asynchrony was assessed using pulsed-wave TDI as described previously [7]. In brief, velocities of long-axis wall motion were recorded in apical views during end-expiratory apnea with sample volume of 5 mm positioned in the center of analyzed segment. Sweep speed was set at 150 mm/s. Atrioventricular delay was optimized at 3 days after implantation of biventricular pacemaker. Two-dimensional echo-Doppler examination was repeated at 6 and 24 months. The 6-month follow-up data were reported previously [7]. In patients, who died during the 24-month follow-up ($n=6$), the last pre-event echo-Doppler examination was analyzed. The combined clinical end point was cardiac mortality and hospitalization for worsening heart failure. Patients with occurrence of clinical end point were considered clinical nonresponders.

2.4. Doppler echocardiography

LV dimensions were measured from M-mode echocardiography in the parasternal long-axis view [14]. LV ejection fraction was quantified using the biplane Simpson's method

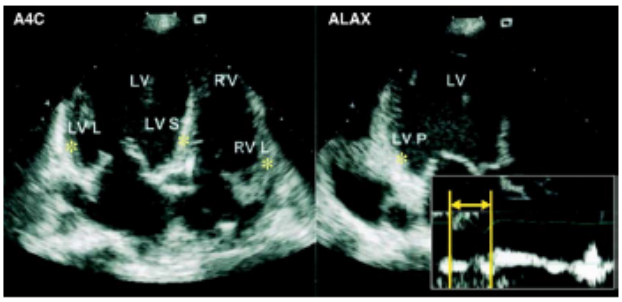


Fig. 1. Example of the assessment of cardiac asynchrony. In apical four-chamber (A4C) and long-axis (ALAX) view, cardiac asynchrony was assessed from the time interval between onset of the QRS complex and onset of the regional velocity of myocardial systolic shortening at TDI (right lower corner) as a surrogate of the regional electromechanical coupling time. Regional activation was measured at basal lateral (LV L), basal septal (LV S), basal posterior (LV P) segments of the left ventricle (LV) and basal lateral (RV L) segment of the right ventricle (RV) (asterisks). The intraventricular asynchrony was calculated as the difference between the longest and the shortest regional electromechanical coupling time in the three basal LV segments (LV L, LV S and LV P). The interventricular asynchrony was calculated as the difference between the regional electromechanical coupling time in the RV L segment and the most delayed from the three LV segments (i.e. longest regional electromechanical coupling time).

Table 1
Baseline characteristics

	All patients	Clinical responders	Clinical nonresponders
	$n=48$	$n=24$	$n=24$
Age (years)	70±6	69±8	71±5
Gender (male/female)	37/11	18/6	19/5
Etiology			
Idiopathic	26 (54%)	15 (63%)	11 (46%)
Ischemic	22 (46%)	9 (37%)	13 (54%)
NYHA functional class	3.1±0.8	3.1±0.9	3.2±0.8
ACE inhibitors/betablockers (%)	90/85	92/83	88/88
Sinus rhythm (%)	96	96	96
QRS duration (ms)	182±32	183±36	182±30
LV ejection fraction (%)	25±6	26±6	25±6
LV end-diastolic diameter (mm)	74±8	72±6	76±8
LV end-systolic diameter (mm)	62±7	60±7	63±7
LV end-diastolic volume (ml)	295±73	292±69	296±78
LV end-systolic volume (ml)	225±68	228±67	222±71
Average MR jet area (cm^2)	7.0±6.3	6.9±5.9	7.2±6.5
Significant mitral regurgitation	18 (38%)	9 (38%)	9 (38%)
LV asynchrony (ms)	64±35	74±26	56±43*
LV–RV asynchrony (ms)	67±36	79±34	55±35*
Sum asynchrony (ms)	128±62	153±57	103±58†

* $p<0.05$, † $p<0.01$ clinical responders vs. nonresponders.
LV = left ventricular, MR = mitral regurgitation, RV = right ventricular.

[14]. Mitral regurgitation was graded on a 0–4 point scale using a visual estimate of regurgitant color-coded jet and by regurgitant jet/left atrium ratio [15]. A grade ≥3 mitral regurgitation was considered significant.

2.5. TDI-derived assessment of asynchrony

Cardiac asynchrony was assessed from measurements of time intervals between the onset of the QRS complex and the beginning of regional velocity of myocardial systolic shortening considered as surrogates for regional electromechanical coupling intervals (Fig. 1 right lower corner). Time intervals were measured in basal LV segments and basal lateral right ventricular (RV) segment (Fig. 1). Intraventricular (LV) asynchrony was determined as the difference between the longest and the shortest electromechanical coupling time in the basal septal, lateral and posterior segment of the left ventricle. Interventricular (LV–RV) asynchrony was determined as the difference between electromechanical coupling times in the basal lateral segment of the right ventricle and in the most delayed LV segment. Moreover, the combined index of intra- and interventricular mechanical asynchrony was calculated by adding both numbers: Sum asynchrony = LV asynchrony + LV–RV asynchrony. The interobserver variability for the measurement of LV asynchrony in 10 study individuals was 8.5% and LV–RV asynchrony 7.2%. The intraobserver variability was 6.8% for LV and 6.1% for LV–RV asynchrony [7]. All echocardiographic analyses were performed by echocardiographers not involved in the clinical follow-up and who were blinded at all times to the clinical data.

Table 2
Clinical and echocardiographic variables in clinical responders and nonresponders at baseline and follow-up

	Clinical responders	Clinical nonresponders	p value
	$n=24$	$n=24$	
NYHA functional class			
Baseline	3.1±0.9	3.2±0.8	NS
Follow-up	1.2±0.4‡	1.9±1.0‡	$p<0.01$
QRS duration (ms)			
Baseline	183±36	182±30	NS
Follow-up	149±35†	152±29†	NS
LV ejection fraction (%)			
Baseline	26±6	25±6	NS
Follow-up	34±11†	25±8	$p<0.001$
LV end-diastolic diameter (mm)			
Baseline	72±6	76±8	NS
Follow-up	65±9*	76±2	$p<0.05$
LV end-systolic diameter (mm)			
Baseline	60±7	63±7	NS
Follow-up	53±10*	63±15	$p<0.05$
LV end-diastolic volume (ml)			
Baseline	292±69	296±78	NS
Follow-up	245±75‡	300±85	$p<0.001$
LV end-systolic volume (ml)			
Baseline	228±67	222±71	NS
Follow-up	155±64‡	224±76	$p<0.001$
Average MR jet area (cm^2)			
Baseline	6.9±5.9	7.2±6.5	NS
Follow-up	3.9±4.1†	6.5±6.9	$p<0.001$
Significant MR			
Baseline	9 (38%)	9 (38%)	NS
Follow-up	4 (17%)	7 (29%)	NS
LV asynchrony (ms)			
Baseline	74±26	56±43	$p<0.05$
Post-implant	35±12‡	46±35	$p<0.05$
LV–RV asynchrony (ms)			
Baseline	79±34	55±35	$p<0.05$
Post-implant	42±13‡	48±27	NS
Sum asynchrony (ms)			
Baseline	153±57	103±58	$p<0.01$
Post-implant	77±14‡	91±42	$p<0.05$

* $p<0.05$, † $p<0.001$, ‡ $p<0.0001$ baseline vs. follow-up.
LV = left ventricular, MR = mitral regurgitation, RV = right ventricular.

2.6. Statistical analysis

Data are presented as mean or median ± standard deviation. Differences in continuous variables were tested using paired and unpaired Student's t-test, while Fisher's exact test was

Table 3
Accuracy of Sum asynchrony to predict clinical outcome after CRT

	End point absent	End point present
	$n=24$	$n=24$
Sum asynchrony >98 ms $n=30$	22	8
Sum asynchrony ≤98 ms $n=18$	2	16

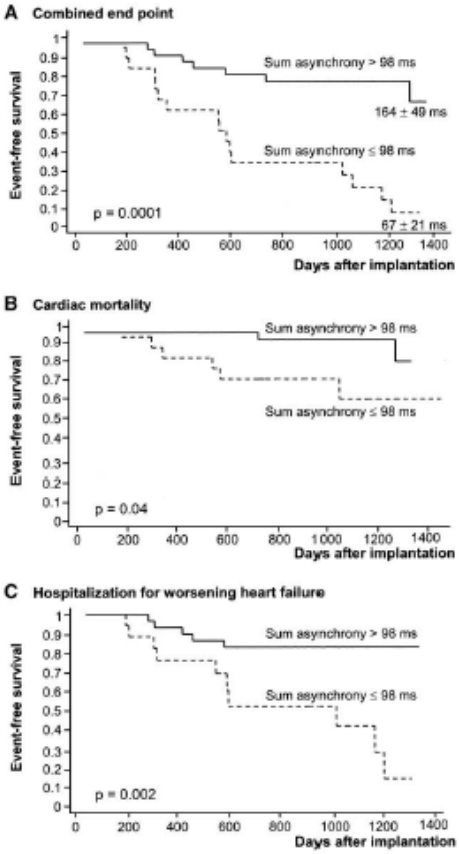


Fig. 2. Kaplan–Meier estimates of the time to the combined clinical end point of cardiac death or hospitalization for worsening heart failure (Panel A), the time to cardiac death (Panel B), and the time to hospitalization for worsening heart failure (Panel C). In Panel A, the rates of cardiac death or hospitalization for worsening heart failure were 27% in the group with significant Sum asynchrony and 89% in the group with smaller Sum asynchrony. In Panel B, the rates of cardiac death were 10% in the group with significant Sum asynchrony and 33% in the group with smaller Sum asynchrony. In Panel C, the rates of hospitalization for worsening heart failure were 17% in the group with significant Sum asynchrony and 56% in the group with smaller Sum asynchrony.

applied to evaluate the differences in probabilities in 2-by-2 contingency tables. The receiver-operating characteristics curves were derived to assess the optimal cutoff values of LV asynchrony, LV–RV asynchrony and Sum asynchrony to predict occurrence of clinical end point. In patients with high versus small Sum asynchrony, the time to an end point event was plotted according to the Kaplan–Meier method and differences between groups were analyzed by log-rank test. Independent predictors of clinical end point were identified using the Cox proportional hazards model and expressed as hazard ratio (HR) and 95% confidence intervals (CI). Pre-CRT parameters that were entered into the model included age, etiology of heart failure (ischemic vs. idiopathic), NYHA class (NYHA III, IV vs. NYHA II), QRS complex duration, LV end-diastolic diameter, LV ejection fraction, presence of significant mitral regurgitation (grade ≥3 vs. <3), and either Sum asynchrony, or LV asynchrony and LV–RV asynchrony. Statistical significance was defined at $p<0.05$.

3. Results

Follow-up data was obtained in all patients. During a median follow-up of 970±319 days, twenty-four individuals (clinical nonresponders) reached the clinical end point (9 cardiac deaths, 15 hospitalizations for worsening heart failure). The remaining patients were classified as clinical responders ($n=24$).

3.1. Clinical and echocardiographic characteristics

At baseline, responders showed significantly greater LV asynchrony, LV–RV asynchrony and Sum asynchrony than nonresponders (Table 1). In contrast, baseline NYHA class, conventional echo-Doppler indices and QRS complex duration were similar in both groups.

At follow-up (Table 2), NYHA functional class improved in both groups, yet, larger improvement was observed in responders. The QRS duration was reduced in both groups. Responders showed significant increase in LV ejection fraction, decrease in LV diameters and LV volumes, while no changes were observed in nonresponders. Mitral regurgitation decreased only in responders. Similarly, LV asynchrony, LV–RV asynchrony and Sum asynchrony were significantly reduced by CRT only in responders, with no significant change in nonresponders.

Table 4
Cox regression analysis for the combined clinical end point of cardiac mortality and hospitalization for worsening heart failure including Sum asynchrony as covariate

	Hazard ratio (95% confidence interval)	p value
Age (years)	1.02 (0.93 to 1.12)	NS
Ischemic cardiomyopathy	1.08 (0.41 to 2.84)	NS
NYHA functional class III, IV vs. II	0.86 (0.60 to 1.35)	NS
QRS duration (ms)	1.00 (0.99 to 1.02)	NS
LV ejection fraction (%)	0.96 (0.86 to 1.06)	NS
LV end-diastolic diameter (mm)	1.00 (0.90 to 1.10)	NS
Significant vs. mild mitral regurgitation	0.93 (0.21 to 4.05)	NS
Sum asynchrony >98 ms vs. ≤98 ms	0.14 (0.04 to 0.46)	$p<0.001$

Abbreviations: LV = left ventricular.

Table 5
Relationship between Sum asynchrony and clinical outcome

	Sum asynchrony>98 ms	Sum asynchrony ≤98 ms	Hazard ratio	p value
	n=30	n=18	(95% confidence interval)	
Cardiac mortality n=9	3 (10%)	6 (33%)	0.04 (0.01 to 0.52)	p<0.01
Hospitalization for worsening heart failure n=15	5 (17%)	10 (56%)	0.20 (0.04 to 0.92)	p<0.05
Combined end point n=24	8 (27%)	16 (89%)	0.14 (0.04 to 0.46)	p<0.001

3.2. Prediction of clinical outcome

At baseline, only indices of cardiac asynchrony were different between responders and nonresponders (Table 1). Out of these parameters, Sum asynchrony of >98 ms showed the highest accuracy (area under the curve 0.80 as derived from the receiver-operating characteristics curve) to identify responders with sensitivity and specificity of 92% and 67%, respectively. By using this cut-off value, all but 10 patients (21%) were correctly identified (Table 3).

Eight end-point events (1 sudden cardiac death, 2 pump failure deaths, 5 hospitalizations) occurred in 30 patients with significant Sum asynchrony (>98 ms) as compared to 16 events (1 sudden cardiac death, 5 pump failure deaths, 10 hospitalizations) in 18 patients with smaller Sum asynchrony (27% vs. 89%; $p=0.0001$) (Fig. 2). By multivariate analysis, Sum asynchrony remained the only significant independent predictor of reduced risk of either combined end point or cardiac death and hospitalization alone after CRT (Tables 4 and 5). Patients with significant Sum asynchrony had 7 times smaller risk of occurrence of the combined clinical end point than patients with smaller Sum asynchrony. Both individual intraventricular or interventricular asynchrony had lower accuracy to predict clinical end point (area under the curve 0.73 and 0.69, respectively) and were not independently associated with clinical end point (HR 0.60; 95% CI 0.30 to 1.22; $p=0.157$ for LV asynchrony and HR 0.47; 95% CI 0.20 to 1.11; $p=0.087$ for LV–RV asynchrony).

4. Discussion

The main findings of the present study can be summarized as follows: (1) In patients with moderate to severe heart failure undergoing CRT, presence of significant pre-CRT asynchrony was associated with favorable clinical outcome, while its absence indicated poor event-free survival despite CRT. (2) The combined TDI-derived index of intra- and interventricular cardiac asynchrony was an independent predictor of event-free survival after CRT. (3) In contrast, baseline clinical and echocardiographic indices did not allow to identify clinical response to CRT. (4) Favorable clinical outcome was associated with sustained LV functional recovery and reverse remodeling at 2 years follow-up.

4.1. Selection of patients for CRT

Several lines of evidence indicate that selection of patients for CRT based on the QRS complex duration is not optimal. The relationship between the QRS complex durations and the cardiac asynchrony is weak [16–20]. While cardiac asynchrony is absent in about 27% to 36% of patients with QRS complex >120 ms [7,18,19], it can be found in 27% to 51% of patients with a QRS complex ≤120 ms [18,19]. Furthermore, in studies with surrogate or clinical end points, incidence of nonresponders to CRT despite the presence of wide QRS complex is unacceptably high between 32% and 56% [2–5,7,12,21–23]. In contrast, cardiac mechanical asynchrony, both intra- and interventricular, has become increasingly recognized as major determinant of therapeutic response to CRT [5–12]. The extent of baseline cardiac asynchrony was closely related to the improvement of symptoms, quality of life, exercise tolerance and reverse LV remodeling at 3–14 months follow-up. Moreover, in contrast to ECG selection criteria, pre-CRT assessment of mechanical asynchrony accurately distinguished patients with improvement from those who failed to improve in patients with a broad [5,7,10,12] or even a narrow QRS complex [20].

4.2. Echocardiographic assessment of cardiac asynchrony

Several echocardiographic techniques were proposed to assess cardiac asynchrony including M-mode-derived assessment of septal-to-posterior wall motion delay [5], two-dimensional echocardiographic septal-lateral phase angle difference [24], contrast echocardiography [25], strain rate analysis of delayed longitudinal contractions [6], and TDI assessment of the time to onset or peak systolic myocardial velocity [7–12]. Among them, TDI-derived assessment of myocardial velocities is on line available, simple and reproducible to assess mechanical asynchrony and accurately identifies responders to CRT in terms of symptomatic improvement or reverse LV remodeling [10,12]. Recently, we have demonstrated high accuracy of combined index of intra- and interventricular asynchrony (Sum asynchrony) to predict LV functional recovery and reversed remodeling after CRT [7]. The present study further extends these results in 2 ways. First, it demonstrates a strong relationship between

the combined index of intra and interventricular cardiac asynchrony and hard clinical end points. Second, it shows clinical predictive value of this index not only in relation to symptomatology or LV functional recovery but also to an event free survival up to a median of 970 days. The important and controversial question is whether analysis of either intra- or interventricular asynchrony alone is sufficient to identify responders to CRT. Several groups [5,6,10,12] suggested that assessment of LV asynchrony alone is sufficient to predict response to CRT, while others [4,26,27] advocated interventricular asynchrony. Bordachar et al. [28] showed that changes in interventricular asynchrony were not significantly correlated with acute changes in cardiac output after CRT. However, individually optimized sequential biventricular pacing significantly increased cardiac output as compared with simultaneous biventricular pacing, which makes this issue even more controversial. In study of Pitzalis et al. [5], the extent of septal-to-posterior wall motion delay, a parameter of LV asynchrony, was independent predictor of heart failure progression during 14-month follow-up. In a study of Bax et al. [12], patients with significant LV asynchrony had an excellent prognosis (6% event rate) after CRT as compared to a 50% event rate in patients with smaller asynchrony at 12-month follow-up. In contrast, interventricular asynchrony was not different between responders and nonresponders to CRT and hence, did not predict clinical events. Yu et al. [29] showed that the change in LVESV was the single most important predictor of all-cause and cardiovascular mortality. Yet, patients with significant baseline LV asynchrony (>60 ms) had a lower all-cause mortality (6.6% versus 21.8%, $p=0.03$) than patients with smaller asynchrony. In the present study and in contrast to previous papers [12,28], combined index of intra- and interventricular asynchrony was the sole pre-CRT variable associated independently with clinical end points. Both individual intraventricular or interventricular asynchrony were less accurate to predict clinical end point. The potential explanation of these differences between studies can be in patients population included. The present study patients appear to be sicker than patients reported by Yu [29] and Bax [12], as indicated by older age, wider QRS and larger left ventricles. It is tempting to speculate that in the setting of more severe disease of conduction system and LV remodeling, assessment of interventricular asynchrony improves predictive accuracy of LV asynchrony alone to select responders to CRT. In contrast, interventricular asynchrony appears to play only minor role in less sick patients with less severe LV remodeling, where analysis of LV asynchrony alone is sufficient. In the present study, five clinical responders had only mild to moderate intraventricular asynchrony despite severe interventricular asynchrony. Four nonresponders with isolated intra- or interventricular asynchrony were identified only by using the combined index of asynchrony. Hence, in our experience, the use of combined index of intra- and interventricular asynchrony has been optimal to minimize the risk of missing potential responder to CRT.

4.3. Limitations

The present study was not randomized and the indication to CRT was based on the width of QRS complex. The clinical value of Sum asynchrony criterion would be optimally evaluated in a randomized prospective study. The ongoing multicenter PROSPECT trial [30] is testing variety of echocardiographic parameters of cardiac asynchrony to predict clinical and echocardiographic outcomes after CRT. The preliminary results identifying the best echocardiographic index with optimal predictive accuracy are expected in the coming year.

In the present study, the absolute number of deaths was relatively low. Hence, despite being significant independent predictor of mortality, the predictive accuracy of Sum asynchrony for cardiac death must be interpreted with caution.

4.4. Conclusions

TDI-derived index of baseline intra- and interventricular asynchrony appears to predict long-term clinical outcome after CRT. CRT therapy in patients with significant cardiac asynchrony is associated with a good prognosis. In contrast, patients with wide QRS complex but a small mechanical asynchrony show poor outcome despite CRT. These findings suggest that future prospective randomized trials of cardiac resynchronization should be based on TDI assessment of asynchrony rather than QRS complex duration alone.

Acknowledgments

Dr. Penicka was supported by the Charles University Prague Research Project MSM 0021620817 awarded by the Ministry of Education, Youth and Physical Education of the Czech Republic. There are no other conflicts of interests or relationships to disclose.

References

[1] Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, for the Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. N Engl J Med 2001;344:873–80.
[2] Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). N Engl J Med 2002;346:1845–53.
[3] Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure (COMPANION). N Engl J Med 2004;350:2140–50.
[4] Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure (CARE-HF). N Engl J Med 2005;352:1539–49.
[5] Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, et al. Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol 2005;45:65–9.
[6] Søgaard P, Egeblad H, Kim WY, et al. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol 2002;40:723–30.

[7] Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B, et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. Circulation 2004;209:978–83.
[8] Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, et al. Doppler myocardial imaging in patients with heart failure receiving biventricular pacing treatment. Am Heart J 2001;142:881–96.
[9] Yu CM, Chau E, Sanderson JE, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. Circulation 2002;105:438–45.
[10] Yu CM, Fung WH, Lin H, et al. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol 2003;91:684–8.
[11] Notabartolo D, Merlino JD, Smith AL, et al. Usefulness of the peak velocity difference by tissue Doppler imaging technique as an effective predictor of response to cardiac resynchronization therapy. Am J Cardiol 2004;94:817–20.
[12] Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol 2004;44:1834–40.
[13] Daubert JC, Ritter P, Le Breton H, et al. Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. Pacing Clin Electrophysiol 1998;21:239–45.
[14] American Society of Echocardiography, Committee on Standards. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 1989;2:358–67.
[15] DeMaria A, Blanchard D. The echocardiogram. In: Wayne Alexander R, editor. Hurst's the heart. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 415–519.
[16] Leclercq Ch, Faris O, Tunin R, et al. Systolic improvement and mechanical resynchronization does not require electrical synchrony in the dilated failing heart with left bundle-branch block. Circulation 2002;106:1760–3.
[17] Kass DA. Predicting cardiac resynchronization response by QRS duration: the long and short of it. J Am Coll Cardiol 2003;42:2125–7.
[18] Yu CM, Lin H, Zhang Q. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. Heart 2003;89:54–60.
[19] Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, et al. Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure. J Cardiovasc Electrophysiol 2004;15:544–9.
[20] Achilli A, Sassara M, Ficili S, et al. Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory heart failure and "narrow" QRS. J Am Coll Cardiol 2003;42:2117–24.
[21] Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, et al. Biventricular pacing in heart failure: back to basics in the pathophysiology of left bundle branch block to reduce the number of nonresponders. Am J Cardiol 2003;91:55–61.
[22] Leclercq C, Kass DA. Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. J Am Coll Cardiol 2002;39:194–201.
[23] Stellbrink C, Breithardt OA, Franke A, et al. Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances. J Am Coll Cardiol 2001;38:1957–65.
[24] Breithardt LA, Stellbrink C, Kramer AP, et al. Echocardiographic quantification of left ventricular asynchrony predicts an acute hemodynamic benefit of cardiac resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol 2002;40:536–45.
[25] Kawaguchi M, Murahayashi T, Fetics B, et al. Quantitation of basal dyssynchrony and acute resynchronization from left or ventricular pacing by novel echo-contrast variability imaging. J Am Coll Cardiol 2002;39:2052–8.
[26] Porciani MC, Puglisi A, Colella A, et al. Echocardiographic evaluation of the effect of biventricular pacing: the InSync Italian Registry. Eur Heart J Suppl 2000;2:J23–30 [Suppl J].
[27] St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. Circulation 2003;107:1985–90.
[28] Borduchar P, Lafitte S, Reuter S, et al. Echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony validation in patients with heart failure using sequential biventricular pacing. J Am Coll Cardiol 2004;44:2157–65.
[29] Yu CM, Bleeker GB, Fung J Wing-Hong, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. Circulation 2005;112:1580–6.
[30] Yu CM, Abraham WT, Bax J, et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy (PROSPECT) — study design. Am Heart J 2005;149:600–5.

Pětileté zkušenosti z ECMO programu regionálního kardiocentra bez kardiochirurgie

Jiří Karásek[1, 2], Rostislav Polášek[1], David Horák[1], Jiří Selner[1], Vladimír Hraboš[1], Jan Horák[1], Pavel Tomašov[1], Kateřina Krejbichová[1], Ivana Zýková[1], Pavel Sedlák[1], Dušan Morman[1], Petr Ošťádal[3]

[1]Krajská nemocnice Liberec, Kardiocentrum, Liberec
[2]3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha
[3]Nemocnice Na Homolce, Praha
[4]Anesteziologicko-resuscitační oddělení, Krajská nemocnice, Liberec

Úvod: Extrakorporální membránová oxygenace (ECMO) je metoda mimotělního oběhu se vzrůstajícím užitím u kardiogenního šoku nebo refrakterních srdečních zástav. Péče o tyto pacienty je vesměs vázána na centra s kardiochirurgií. Technický vývoj usnadil zavedení okruhu bez chirurgické asistence a pro management oběhové podpory není nutná přítomnost perfuzionisty.
Metoda: Prospektivní registr pacientů s ECMO podporou od dubna 2015 do března 2020 bez ohledu na důvod implantace.
Výsledky: Od dubna 2015 do března 2020 jsme provedli 38 ECMO implantací (31 V-A, 1 V-V), dále 6x V-V pro ARO (Anesteziologicko-Resuscitační Oddělení). Všechny byly provedeny na cathlabu pod rtg kontrolou. Pacienti s refakterní zástavou byli resuscitováni pomocí LUCAS II. Okruh byl nasetován sestrou KJ bez přítomnosti perfuzionisty a kanyly zavedeny invazivním kardiologem. Provedli jsme 32 napojení (78 % muži, průměrný věk 60,5 ± 11,5 let). Indikace byly: 1x PCI nechráněného kmene ACS, 16× kardiogenní šok se srdeční zástavou, 8× refrakterní zástava oběhu, 4× kardiogenní šok bez zástavy, 1× intoxikace a 2× refrakterní selhání plic. Etiologicky bylo důvodem k zavedení ECMO 5× plicní embolie, 18× infarkt s elevacemi ST, 1× kardiomyopatie, 1× riziková PCI, 1× aortální stenóza, 3× nonSTEMI, 1x intoxikace a 2× respir. insuficience. Kanylace byla 100% úspěšná bez technických komplikací, 1× se vyskytlo krvácení v důsledku kanylace, 22 % pacientů vyžadovalo distální protekci pro končetinovou ischemii, u 16 % se manifestovala koagulopatie. Odpojení bylo úspěšné u 19 (59 %) pacientů, průměrná doba na ECMO byla 5,3 ± 1,9 dne. Jen dva pacienti byli následně transportováni na kardiochirurgii (1x náhrada aortální chlopně, 1x implantace LVAD). Třicetidenní dobrý neurologický outcome (CPC 1,2) byl u 13 (41 %) pacientů. Hospitalizační mortalita byla 59 % (7× refrakterní zástava, 2× plicní embolie, 2× srdeční selhání, 7× multiorgánové selhání, 1× krvácení). Refrakterní srdeční zástava měla 88% mortalitu, kardiogenní šok 45 % bez ohledu na srdeční zástavu v průběhu.
Závěr: V průběhu pěti let jsme provedli 38 ECMO implantací bez technických komplikací, jen dva pacienti vyžadovali kardiochirurgické řešení. Naše zkušenosti poukazují na proveditelnost ECMO programu mimo kardiochirurgická centra.

Klíčová slova: ECMO, extrakorporální resuscitace, kardiogenní šok.

Five-year experience with an ECMO programme at a regional heart centre without cardiac surgery on site

Introduction: Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is a method of extracorporeal circulation which is increasingly used in patients with cardiogenic shock or refractory cardiac arrest. The care is almost exclusively provided in hospitals with cardiac surgery on site.
Methods: A prospective registry of all patients treated with ECMO from April 2015 to March 2020 regardless of the reason for implantation. We assessed the technical success, duration of treatment, complication rate, and in-hospital mortality.
Results: From April 2015 to March 2020, we performed 38 ECMO implementations (31 veno-arterial and 1 veno-venous as well as 6 V-V ECMO procedures for the ICU). All were carried out in a cath lab under x-ray guidance using bifemoral approach (V-V ECMO with femoro-jugular approach). Patients with refractory cardiac arrest were resuscitated with the LUCAS II device during implementation. Circuit priming was managed by a CCU nurse without the presence of a perfusionist while cannulas were inserted by an invasive cardiologist.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Jiří Karásek, jirikarry@gmail.com
Kardiocentrum Krajská nemocnice Liberec, a. s., Husova 10, 460 00 Liberec

Cit. zkr: Interv Akut Kardiol 2020; 19(4): ???
Článek přijat redakcí: 28. 7. 2020
Článek přijat k publikaci: 4. 10. 2020

We performed 32 connections (78% men, mean age 60.5 ± 11.5 years). The indications were: protected PCI of the left main coronary artery in one case, cardiogenic shock with cardiac arrest in 16 cases, refractory cardiac arrest in eight cases, cardiogenic shock without cardiac arrest in four cases, intoxication in one case, and refractory lung failure in two cases.
The aetiology was pulmonary embolism in five cases, myocardial infarction with ST elevation in 18 cases, dilated cardiomyopathy in one case, percutaneous coronary intervention in a high-risk patient in one case, aortic stenosis in one case, non-STEMI in one case, intoxication in one case, and respiratory failure in two cases.
Cannulations had a 100% success rate without any technical complications, but with one episode of bleeding. Twenty-two percent of patients required distal protection for leg ischaemia. Sixteen percent of patients required an intervention for manifestations of disseminated coagulopathy. Successful weaning was achieved in 19 (59%) of patients, the average time on ECMO was 5.3 ± 1.9 days. Only two patients were subsequently transferred to the cardiac surgery ward (1× aortic valve replacement and 1× LVAD implantation). We observed a 30-day good neurological outcome (CPC 1 and 2) in 13 (41%) patients. The in-hospital mortality was 59% (7× refractory cardiac arrest, 2× pulmonary embolism, 2× heart failure, 7× multiple organ failure, 1× bleeding). Refractory cardiac arrest had a 100% mortality rate, cardiogenic shock 33% (the mortality rate was the same for both groups, i.e. cardiogenic shock with or without cardiac arrest).
Conclusion: Over the course of five years, we performed 38 ECMO implementations as life-saving procedures without any technical complications. Only two patients required subsequent cardiac surgery care. The 30-day survival rate with a good neurological outcome was 41%, successful weaning was achieved in 59%. Our experience indicates the feasibility of the ECMO programme in regional centres without cardiac surgery back-up.

Key words: ECMO, extracorporeal resuscitation, cardiogenic shock.

Úvod

Extrakorporální membránová oxygenace (ECMO) ve veno-arteriální (V-A) konfiguraci je forma mimotělního oběhu, která postupně získává uplatnění i mimo kardiochirurgii. Ve stále vyšší míře se uplatňuje jako mechanická podpora oběhu u pacientů v kardiogenním šoku nebo s refrakterní srdeční zástavou, v některých případech se používá rovněž k zajištění rizikové perkutánní koronární intervence (PCI) či u arytmogenní boufe (1, 2, 3, 4, 5, 6). Výhodou je možnost překlenutí akutního stavu, včetně zástavy krevního oběhu, a poskytnutí dostatečného času ke kauzální léčbě, jako je například direktní PCI u akutního infarktu, případně kardiochirurgická intervence, implantace krátkodobé nebo dlouhodobé srdeční podpory či transplantace srdce. ECMO je schopno plně či částečně nahradit funkci srdce a/nebo plic. Při selhání plic při zachované čerpací funkci srdce (typicky H1N1 chřipka s těžkou pneumonií, nezvládnutelnou konvenční ventilací) lze zavést ECMO ve veno-venózní (V-V) konfiguraci a nahradit tak výměnu plynů v plicích bez ovlivnění krevního oběhu.

V České republice doposud neexistuje systematická péče o pacienty vyžadující méně-invazivní mechanickou oběhovou podporu na pracovištích, kde není kardiochirurgie a přítomen perfuzionista. Téměř výhradně je tato péče vázána na pracoviště s kardiochirurgickým zázemím, která mají s užitím této metody největší zkušenosti s ohledem na používání mimotělních oběhů při kardiochirurgických operacích a návaznou pooperační péči. Technický pokrok dnes umožnil implantaci méně-invazivních systémů k podpoře oběhu perkutánně, nejlépe na katetrizačním sále, bez nutnosti chirurgického přístupu (7, 8, 9). Současně výrazně zjednodušená obsluha s automatizací mnoha funkcí umožňuje sestavení okruhu a řízení parametrů artificiálního oběhu bez přítomnosti školeného perfuzionisty. Tento článek prezentuje pětileté zkušenosti regionálního Kardiocentra bez kardiochirurgie s indikací, implantací, vedením léčby, odpojováním systému a ukončením léčby či eventuálně s následnou kardiochirurgickou indikací a transportem pacientů připojených na ECMO.

Metoda

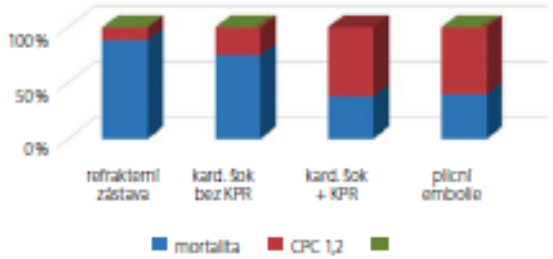
Analyzovali jsme prospektivní registr všech konsekutivních pacientů od dubna 2015 do března 2020, kterým byla v libereckém Kardiocentru implantována krátkodobá mechanická podpora oběhu ECMO (Cardiohelp, Maquet, Německo) bez ohledu na důvod implantace. Hodnotili jsme technickou úspěšnost napojení na ECMO, dále léčbu, komplikace během hospitalizace a 30denní mortalitu. Data jsou doplněna o kazuistiku pacienta, který typicky profituje z terapie ECMO a nevyžaduje žádnou formu kardiochirurgické intervence.

Výsledky

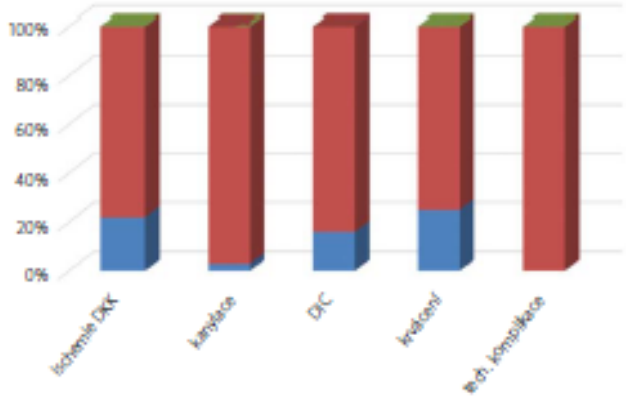
Od dubna 2015 do března 2020 jsme provedli celkem 38 napojení na ECMO (31× V-A ECMO a 1× V-V ECMO v Kardiocentru od roku 2019 pak 6× V-V ECMO pro ARO). Všechna napojení byla realizována v katetrizační laboratoři pod skiaskopickou kontrolou bifemorálním přístupem (u V-V ECMO femoro-jugulárním přístupem). Kanylace byla prováděna u veno-arteriálního ECMA (V-A ECMO) arteriálními kanylami 15F a 17F a žilními 21F a 23F u V-A ECMA, respektive 19F a 25F u V-V ECMA, cévní vstupy pak byly uzavírány manuální kompresí pomocí systému Femostop, 1× byla provedena chirurgická sutura pro dlouhodobé zavedení systému. Pacienti s refrakterní srdeční zástavou, vyžadující kontinuální resuscitaci, byli při zavádění systému resuscitováni mechanickým systémem LUCAS 2. Sestavení okruhu je prováděno vyškolenou zdravotní sestrou bez přítomnosti perfuzionisty a doba přípravy okruhu je zhruba totožná s dobou vlastní kanylace. Pacienti ve V-A konfiguraci byli hospitalizováni na koronární jednotce a V-V konfiguraci na ARO.

Na V-A ECMO bylo napojeno celkem 32 pacientů, z toho 78% mužů, průměrný věk pacientů byl 60,5 ± 11,5 let. Základní charakteristika souboru je uvedena v tabulce 1. Jako indikace k zavedení ECMO byla 1× PCI nechráněného kmene ACS, 16× kardiogenní šok komplikovaný zástavou oběhu, 8× refrakterní zástava oběhu, 4×

Graf 1. 30denní mortalita 59% u V-A ECMA



Graf 2. Komplikace u V-A ECMA



kardiogenní šok bez zástavy oběhu, 2× refrakterní respirační selhání na podkladě šokové plíce a 1× intoxikace. Pacient napojený na V-V ECMO byl úspěšně odpojen z V-A ECMO, zavedeného pro kardiogenní šok, po dvou dnech byl stav komplikován rozvojem šokové plíce na podkladě kontuze plic jako komplikace resuscitace a selhání konvenční ventilace i při pronační poloze. Druhý pacient s respiračním selháním byl napojen na V-A ECMO pro oběhové zhroucení.

Vlastní kanylace byla technicky úspěšná ve 100 % případů, v souvislosti s kanylací a spuštěním okruhu jsme zaznamenali jednu komplikaci s perforací drobné větve tepny vodičem s nutností pozdější chirurgické revize třísla a rekonstrukce tepny, kdy s odstupem několika dní došlo k ruptuře štěpu a fatálnímu krvácení. U sedmi pacientů (22 %) jsem zaváděli distální perfuzi pro rozvoj ischemie dolní končetiny s dobrým efektem. U pěti pacientů (16 %) došlo k rozvoji diseminované intravaskulární koagulopatie s nutností substituce koagulačních přípravků (graf 2). Krvácení (nutnost intervence či hemosubstituce) se vyskytlo u 25 % pacientů, 1× mělo krvácení fatální následky, jak je uvedeno výše. Z hlediska etiologie se jednalo 5× o plicní embolii, 18× o infarkt myokardu s ST elevací (STEMI), 1× o dilatovanou kardiomyopatii, 1× o chronickou ICHS s těžkou dysfunkcí levé komory, 1× o aortální stenózu, 3× nonSTEMI a 2× respirační selhání a 1× intoxikaci. Celkem se podařilo úspěšně odpojit 19 pacientů (59 %); průměrná doba napojení na ECMO byla 5,3 ± 1,9 dne. Celkem dva pacienti podstoupili kardiochirurgický zákrok (1× urgentní náhrada aortální chlopně, 1× implantace dlouhodobé srdeční podpory jako bridge k transplantaci srdce). Zvláštní kapitolou je indikace pro plicní embolii. Jednalo se o pět pacientů s masivní plicní embolií se zástavou oběhu a následným kardiogenním šokem, kde byla kontraindikace podání systémové trombolýzy pro recentní operační výkon. Dva pacienti byli transportováni do centra s kardiochirurgií ke zvážení provedení trombektomie, u obou byla nakonec volena kombinace ECMO podpory oběhu s lokálně podávanou trombolýzou, celkově tři pacienti z pěti přežili a byli propuštěni s dobrým neurologickým výsledkem (CPC1 a CPC 2). Celková mortalita byla 59 % (19 pacientů). Z celkem 19 zemřelých se 7× jednalo o refrakterní zástavu bez obnovení oběhu, 2× o srdeční selhání, 9× refrakterní šok s multiorgánovým selháním a 1× fatální krvácení. Pokud byla indikace ECMO refrakterní zástava oběhu, byla v našem souboru 30denní mortalita 88 % (celkem 7 pacientů), pokud byl indikací kardiogenní šok, byla celková mortalita 55 % (9 z 20 pacientů), a pokud byl indikací kardiogenní šok a pacient prodělal i zástavu oběhu, byla celková mortalita 38 % (6 z 16 pacientů). 30denní přežívání s dobrým neurologickým outcome (CPC 1 a 2) bylo 41 % (13 z 32 pacientů) (graf 1).

V-V program systematicky probíhá od roku 2019 a do března 2020 bylo celkem napojeno 6 pacientů, 83 % mužů, průměrný věk 56,7 ± 12,5 let. Charakteristika souboru je uvedena v tabulce 2. Jako indikace k zavedení ECMO byla 6× ARDS refrakterní ke konvenční ventilaci včetně jednoho pacienta s COVID-19. Vlastní kanylace byla technicky úspěšná ve 100 % případů, v souvislosti s kanylací a spuštěním okruhu jsme zaznamenali jednu komplikaci, při překanylování došlo k perforaci v. iliaca. int. femorální kanylou s nutností chirurgické revize, ale bez fatálních důsledků. Krvácení (nutnost intervence či hemosubstituce) se vyskytlo u 50 % pacientů, 1× se jednalo o krvácení do CNS, žádné nemělo fatální následky. Z hlediska etiologie se jednalo 5× o ARDS při pneumonii a 1× ARDS, kde se následně prokázal nádorový rozsev a léčba byla ukončena. Celkem se podařilo úspěšně odpojit čtyři pacienty (67 %); u zbylých dvou byla léčba ukončena pro vyčerpání terapeutických možností, průměrná doba napojení na ECMO u úspěšně odpojených byla 10,5 ± 2,7 dne. U dvou zemřelých pacientů byla léčba ukončena pro ireverzibilnost stavu při vyčerpání terapeutických možností, 30denní mortalita byla 33 %.

Kazuistika

Pacient, 72 let, s anamnézou hypertenze a diabetu II. typu byl přijat na JIP spádové nemocnice po synkopě, při příjezdu měl bradykardii a hypotenzi. Pro bolesti na hrudi a hluboké ST deprese V2-V6 byl indikován překlad do kardiocentra, byl podán Heparin 5 000 j a Kardégic 500 mg. Během transportu záchrannou službou byl pacient intubován pro rozvinutý plicní edém.

Tab. 1. *Indikace V-A ECMO a základní diagnóza*

	Celkem pacientů n = 32
Věk (roky) ± SD	60,5 ± 11,5
muži, n (%)	25 (78 %)
Indikace ECMO	**n (%)**
Chráněná PCI	1 (3,1)
Refrakterní zástava (IHCA+OHCA)	8 (24,8)
Kardiogenní šok s KPR	16 (49,6)
Kardiogenní šok	4 (12,4)
ARDS	2(6,2)
Intoxikace	1 (3,1)
Diagnóza	**n (%)**
Plicní embolie	5 (15,6)
STEMI	18 (56,3)
Kardiomyopatie	1 (3,1)
Chronická ICHS	1 (3,1)
nonSTEMI	3 (9,4)
Chlopenní vada	1 (3,1)
Respirační selhání	2 (6,3)
Intoxikace	1 (3,1)

Tab. 2. *Indikace V-V ECMO a základní diagnóza*

	Celkem pacientů n = 6
Věk (roky) ± SD	56,7 ± 12,5
Muži, n (%)	5 (83)
Indikace ECMO	**n (%)**
Akutní respir. insuficience refrakterní k UPV	6 (100)
Diagnóza	**n (%)**
Bronchopneumonie s ARDS	5 (83)
ARDS při maligním	1 (17)

Do Kardiocentra byl přijímán v kardiogenním šoku, se sinusovou bradykardií 40/min, TK 60/35, echokardiograficky EF levé komory 20% s akinezí inferolaterálně. Indikována byla urgentní koronarografie s nálezem nemoci dvou tepen (stenózy na ramus interventricularis anterior do 50%, uzávěr ramus circumflexus v odstupu a hypoplastická pravá věnčitá tepna). Provedena byla PCI ramus circumflexus s trombaspirací a dobrým efektem, v průběhu výkonu však dochází 2x k zástavě oběhu s obrazem elektromechanické disociace a obnovou oběhu do 3 minut. Na konci výkonu byla zavedena intraaortální balonková kontrapulzace (IABK). Na koronární jednotce byly zavedeny invaze, byl kontinuálně podáván noradrenalin 1 mcg/kg/min a dobutamin 10 mcg/kg/min. Byl zaveden Swan-Ganzův katétr.

Den 2: v 8:00 hod přes zavedenou IABK a masivní vazopresorickou a inotropní podporu je pacient anurický, pH 6,9, laktát 7 mmol/l, srdeční index (CI) 1,9 l/min/m², střední arteriální tlak (MAP) 45 mmHg. Bylo proto rozhodnuto o zavedení V-A ECMO, kontrolní koronarografie prokazuje dobrý efekt PCI s TIMI 3 průtokem do periferie. Bylo zavedeno V-A ECMO cestou vena femoralis dx. a arteria femoralis sin. Inicálně s průtokem 3 l/min, FIO_2 50 % a průtokem plynů 2 l/min. Kontrola jícnovou echokardiografií potvrzuje dobrou pozici kanyl a ukazuje EF levé komory 10%.

Den 3: průtok systémem ECMO je 3,5 l/min, obnovuje se diuréza na 200 ml/hod., klesá hladina laktátu na 4 mmol/l, CI 2 l/min/m². Rozvíjí se však distributční šok s těžkým „capillary leak" syndromem, cirkulace je udržována jen díky masivní objemové resuscitaci (23 l krystaloidů za 48 hod), pulzy albuminu a vasopresorické podpoře noradrenalinem a terlipressinem. Inotropní podpora zahrnuje kombinaci dobutamin a milrinon.

Den 5: dochází ke zlepšení systolické funkce levé komory, EF 40 %, CI 2,4 l/min/m², MAP 85 mmHg, proto byl zahájen postup odpojování od ECMO. V 11:20 se daří ukončit podporu ECMO, byly odstraněny kanyly s mechanickou kompresí míst vpichů systémem Femostop, nadále byla ponechána IABK 1 : 1.

Den 6–10: dominuje mobilizace tekutin z periferie s rozvojem plicního edému, dle jícnové echokardiografie je významná mitrální regurgitace, nutná je agresivní ventilace, restrikce tekutin s objemem podávaným pouze ve formě krevní plazmy a maximální dávky diuretik, postupně se daří navodit negativní bilanci s úspěšnou mobilizací tekutin a regresí plicního edému, stav umožňuje zahájit postup k odpojení od umělé plicní ventilace.

Den 11–16: pacient nabývá vědomí a postupně cíleně reaguje, den 13. byl úspěšně extubován, intermitentně je nutná neinvazivní ventilace, začíná rehabilitovat, den 16. je odstraněna IABK, EF 40 %, přetrvává akineze inferolaterálně, středně až více významná mitrální regurgitace.

Den 17–25: dochová a funkční rehabilitace s postupnou mobilizací, implatován je dvoudutinový kardiostimulátor pro intermitentní AV blokádu III. stupně, den 25. je pacient přeložen z JIP na oddělení intermediální péče.

Den 26–37 pokračuje realimentace, rehabilitace, vertikalizace a mobilizace, pacient je dále ve zcela kompenzovaném stavu, funkčně NYHA II, zcela bez funkčního či kognitivního deficitu (CPC 1). Den 37. byl nemocný propuštěn do domácí péče v kompenzovaném stavu a dále je sledován v ambulantním režimu.

Diskuze

Naše zkušenosti ukazují, že program využití mini-invazivní podpory oběhu s pomocí systému ECMO ve V-A konfiguraci může úspěšně fungovat v podmínkách České republiky i v kardiocentru bez kardiochirurgie. Dosažené výsledky přežívání s dobrým neurologickým výsledkem a nízký počet komplikací či technických selhání v našem souboru jsou přinejmenším zcela srovnatelné s výsledky jiných ECMO center i v mezinárodním měřítku.

V podobně koncipované situaci francouzského regionálního centra bez kardiochirurgie bylo za 4 roky zařazeno 51 pacientů, tj. necelých 13 pacientů za rok, což odpovídá i naší zkušenosti (10). V této studii bylo s dobrým neurologickým výsledkem propuštěno 27 % pacientů, což je výrazně méně než v našem souboru (41 %). Nicméně v souboru francouzských autorů tvořili refrakterní zástavy oběhu 47 % ve srovnání s 25 % v našem souboru, přežívání u kardiogenních šoků bylo 48 % vs. 38 % v našem. Z pacientů indikovaných k ECMO pro refrakterní zástavu přežil pouze 1 z 24 pacientů (4 %), z našich 8 pacientů přežili 30 dní jedinýl. Pacienti s kardiogenním šokem přežívali významně více, pokud v počáteční fázi kardiogenního šoku neměli zástavu oběhu (73 % vs. 17 %). V naší studii jsme zaznamenali mortalitu 38 %. Obdobně, jak vyplývá z našich zkušeností, pokud pacient přežije, neurologický výsledek je zpravidla dobrý. Technická úspěšnost implantace byla na našem pracovišti 100 %, ve francouzské práci 86 %, ale pokud vynecháme náročnější implantace u refrakterní zástavy, dosahuje technická úspěšnost obdobných 96 %. Distální perfuze při projevech ischemie dolní končetiny jsme zavádělí u 22 % pacientů, francouzská data hovoří o 18 %. Z publikace nevyplývá, jaký rozměr arteriálních kanyl používali francouzští autoři. V našem souboru došlo v souvislosti s kanylací k jedné fatální komplikaci, jak je popsáno výše. U naprosté většiny pacientů je plně dostačující manuální komprese při explantaci kanyl, nicméně s ohledem na potenciální riziko poranění velkých cév je nutností mít v záloze operační řešení cévním chirurgem.

Metaanalýza prokázala o 13 % vyšší 30denní přežívání, pokud byla resuscitace rozšířena o ECMO (95 % CI 6–20 %, p < 0,001, „Number Needed to Treat (NNT)" = 7,7) a o 14 % vyšší dobrý 30denní neurologický výsledek v porovnání

s konvenční resuscitací (95 %CI 7–20 %, p < 0,001, NNT = 7,1) (11). Stejná studie prokázala o 33 % vyšší 30denní přežívání pacientů s kardiogenním šokem léčeným pomocí ECMO v porovnání s intraaortální balonkovou kontrapulzací (IABP) (95 % CI 14–52 %; p < 0,001; NNT = 13), ale neprokázala rozdíl mezi ECMO a Tandem-Heart/Impella (-3 %, 95 % CI – 21–14 %; p = 0,7; NNH = 30). Jedná se však o data z různorodých nerandomizovaných studií (studie u resuscitací se lišily v místě zástavy, trvání resuscitace a době do napojení na ECMO) s významným rizikem statistické chyby. Pacienti léčení ECMO byli převážně mladší, muži, příčinou byl častěji infarkt myokardu a četněji podstoupili primární PCI, která je pravděpodobně spojena se zlepšeným přežíváním. Další potenciální chybou byla tendence k rozhodnutí závažněji nemocné pacienty považovat za příliš nemocné, než aby profitovali z terapie ECMO. V této studii činilo přežívání pacientů s kardiogenním šokem na ECMO 45,2 % oproti 45 % v našem souboru a u refraktérní srdeční zástavy 27,4 % oproti 12 % v našem souboru; podobné rozdíly ovšem byly zaznamenány i mezi jednotlivými studiemi v metaanalýze.

Zatím není žádné doporučení, jak přistupovat k plicní embolii refraktérní k léčbě či se zřetelnou kontraindikací systémové trombolýzy. Byl publikován soubor 21 pacientů, kteří byli pro plicní embolii léčení pomocí ECMO v průběhu 13 let, z nichž 8 bylo napojeno za kontinuální resuscitace, 5 pacientů bylo s traumatem a 8 recentně po operaci (12). Medián ECMO léčby byl 5,4 dne a přežívání s dobrým neurologickým výsledkem zde bylo 62 % (13/21). Z přeživších bylo 13 léčeno antikoagulací a 4 chirurgickou embolektomií; 6 pacientů bylo napojeno po selhání podané trombolytické léčby, v celém souboru se vyskytlo 38 % krvácení v místě kanyl a 24 % bylo komplikováno intracerebrálním krvácením či mozkovým infarktem. V této studii volili autoři strategii antikoagulace heparinem a vyčkávání uplatnění vlastních fibrinolytických mechanismů. Na základě svých zkušeností vypracovali algoritmus pro užití ECMO při masivní plicní embolii. Pokud má pacient zástavu oběhu, je ihned napojen na ECMO, pokud je v kardiogenním šoku, podá se systémová trombolýza a při jejím selhání je opět indikováno ECMO. Z našich čtyř pacientů byli všichni kontraindikováni k systémové trombolýze, všichni byli po resuscitaci a hemodynamicky nestabilní a jeden byl napojen za kontinuální resuscitace, přežití bylo 75 % (3/4). U všech byla užita lokální trombolýza do plicnice v dávce užívané v periferním cévním systému s dobrým efektem a výskytem jedné krvácivé komplikace – krvácení do operačního lůžka s nutností revize.

Závěr

Během pěti let trvání ECMO programu v kardiocentru krajské nemocnice bez kardiochirurgie jsme indikovali a úspěšně zahájili léčbu pomocí ECMO u 38 pacientů. V-A ECMO bylo zavedeno kromě jednoho případu vždy z vitální indikace u kardiogenního šoku a/nebo resuscitace a k záchraně života nebyla jiná srovnatelná alternativa. Dva pacienti byli následně transportováni na kardiochirurgické pracoviště k indikovanému operačnímu výkonu. Systém byl zaveden a řízen vyškoleným personálem bez nutnosti přítomnosti perfuzionisty a kardiochirurgické podpory. 30denní přežívání s dobrým neurologickým výsledkem jsme dosáhli u 41 % pacientů.

Naše zkušenosti ukazují na možnost používání ECMO podpory na pracovišti bez kardiochirurgie, pokud disponuje dostatečnou erudicí v invazivní kardiologii a intenzivní kardiologické péči. Při včasné a správně indikaci lze zvrátit nepříznivý klinický průběh s fatálními důsledky u zhruba poloviny pacientů takto léčených nemocných. Při spádové oblasti kolem 500 000 lidí očekáváme zhruba 12 napojení ročně s nutností následujícího transportu do kardiocentra s kardiochirurgií u menšiny takto léčených pacientů. V současné době se rozvíjí i program veno-venózní extrakorporální oxygenace.

LITERATURA

1. Chen YS, Chao A, Yu HY, et al. Analysis and results of prolonged resuscitation in cardiac arrest patients rescued by extracorporeal membrane oxygenation. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 197–203.
2. Kagawa E, Inoue I, Kawagoe T, et al. Assessment of outcomes and differences between in- and out-of-hospital cardiac arrest patients treated with cardiopulmonary resuscitation using extracorporeal life support. Resuscitation 2010; 81: 968–973.
3. Chen JS, Ko WJ, Yu HY, et al. Analysis of outcome for patients experiencing myocardial infarction and cardiopulmonary resuscitation refractory to conventional therapies necessitating extracorporeal life support rescue. Crit Care Med 2006; 34: 960–967.
4. Luo XJ, Wang W, Hu SS, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiac failure in adult patients. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2009; 9: 296–300.
5. Vanvelio G, Alessi C, Bach V, et al. Percutaneous extracorporeal life support in acute severe hemodynamic collapses: single centre experience in 100 consecutive patients. Can J Cardiol 2009; 25: e179–86.
6. Chen YS, Lin JW, Yu HY, et al. Cardiopulmonary resuscitation with assisted extracorporeal life-support versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with in-hospital cardiac arrest: an observational study and propensity analysis. Lancet 2008; 372: 554–61.
7. Conrad SA, Rycus PT, Dalton H. Extracorporeal life support registry report 2004. ASAIO J 2005; 51: 4–10.
8. Marasco SF, Lukas G, McDonnald M, et al. Review of ECMO support in critically ill adult patients. Heart Lung Circ 2008; 17(Suppl. 4): S41–47.
9. Megarbane B, Leprince P, Deye N, et al. Emergency feasibility in medical intensive care unit of extracorporeal life support for refractory cardiac arrest. Intensive Care Med 2007; 33: 758–764.
10. Belle L, Mangin L, Bonnet N, et al. Emergency extracorporeal membrane oxygenation in a hospital without on-site cardiac surgery facilities. EuroIntervention 2012; 8: 375–382.
11. Ouweneel DM, Scholberg JV, Limpens J, et al. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med 2016; 42(12): 1922–1934.
12. Maggio P, Hemmila M, Haft J, Bartlett R. Extracorporeal Life Support for Massive Pulmonary Embolism. J Trauma 2007; 62: 570–576.