

Universita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta



Autoreferát dizertační práce

**Implementace metod orgánové podpory
v akutní kardiologii a vliv na přežívání
kriticky nemocných**

MUDr. Jan Bělohlávek

Praha 2008

Doktorské studijní programy v biomedicině

*Univerzita Karlova v Praze
a Akademie věd České republiky*

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Stanislav Trojan, DrSc.

Školící pracoviště: 2. interní klinika kardiologie a angiologie VFN a 1 LF UK

Autor: MUDr. Jan Bělohávek

Školitel: Prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc.

Oponenti:

.....
.....
.....

Autoreferát byl rozeslán dne: 22.6.2009.....

Obhajoba se koná dne: 21.9.2009.... v hod.
kde
.....

S dizertací je možno se seznámit na děkanátě 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze

Obsah:

Souhrn	4
Summary	5
Úvod do problematiky	6
Cíle a hypotézy disertační práce	7
Metodické postupy a statistická analýza	8
Výsledky a diskuze podle jednotlivých tematických okruhů	8
Komentář ke stanoveným cílům a hypotézám a rozvaha o roli orgánových podpor v dalším rozvoji kardiocentra	61
Závěr	62
Publikace autora	64

SOUHRN

Akutní kardiologie se zabývá kritickými stavy, které mohou dospět do orgánových dysfunkcí a selhání. V takovém případě je nutné zahájení orgánové podpory, a to farmakologické i nefarmakologické, přístrojové. Práce se zabývá implementací metod orgánové podpory v akutní kardiologii a vlivem na přežívání kriticky nemocných. Autor zavedl a vědecky analyzoval přínos mimotělní membránové oxygenace (ECMO – extracorporeal membrane oxygenation), a to obecně u kriticky nemocných a také u podskupiny pacientů s akutním pravostranným srdečním selháním s kardiogenním šokem. Byla potvrzena použitelnost a účinnost této metody u kriticky nemocných. Dále byl hodnocen vliv mírné terapeutické hypotermie u pacientů po náhlé zástavě oběhu na přežívání a neurologický výsledek (neuroprotektce) analýzou souboru 114 úspěšně resuscitovaných nemocných. Nižší věk, nepřítomnost diabetu, akutní koronární syndrom jako příčina zástavy, provedení selektivní koronarografie do 12 hodin, nepřítomnost mydriázy a vyšší vstupní krevní tlak byli nezávislými předpovědními ukazateli příznivého neurologického výsledku. Neprokázali jsme příznivý vliv hypotermie na neurologický výsledek, ale potvrdili jsme statisticky významně lepší přežívání pacientů léčených mírnou hypotermií. Dále byla zavedena metoda kontinuální podpory a náhrady renálních funkcí, byl analyzován soubor 122 nemocných s těžkým akutním selháním ledvin s nutností kontinuální hemoeliminační metody. Ukázalo se, že přes uspokojivou (42 %) časnou mortalitu je prognóza těchto pacientů velmi špatná, silnými prediktory prognózy byly procedurální charakteristiky související jednak s funkcí ledvin, tj. trvající anurie během CRRT (OR 4,77) a obnovení (OR 0,11), resp. neobnovení renálních funkcí během a po CRRT, jednak s hemodynamickým stavem – přítomnost kardiogenního šoku (OR 3,13) a nutnost katecholaminové podpory (OR 3,94!!!). Podobně statisticky vysoce významný rozdíl byl identifikován pro celkové ($11,2 \pm 3,0$ vs. $7,0 \pm 3,5$, $p < 0,0001$) a kardiální SOFA ($3,4 \pm 0,2$ vs. $1,6 \pm 0,2$, $p < 0,0001$). Tento fakt potvrzuje klíčovou roli hemodynamického stavu na prognóze kriticky nemocného. Dále byla zavedena metoda neinvazivní umělé plicní ventilace a zahájena činnost specializované ambulance, která sleduje kriticky nemocné nejen v časné pohospitalizační fázi.

Trvalé rozšiřování možností orgánové podpory je předpokladem dalšího rozvoje kardiocentra.

SUMMARY

Acute cardiology cares for critically ill patients suffering from organ dysfunctions and failures, which have to be supported by both pharmacological and non-pharmacological, device-related organ support. The thesis deals with implementation of organ support methods to acute cardiology and its influence on patients' survival. Author implemented and scientifically analyzed benefits of ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) both in generally critically ill, and in patients with severe right ventricular failure with cardiogenic shock. Usefulness and effectiveness of this highly invasive therapeutical approach has been proved. Even further, author evaluated effects of mild therapeutic hypothermia in 114 post cardiac arrest patients with successful ROSC (return of spontaneous circulation). Lower age, non-diabetic status, acute coronary syndrome as a cause of cardiac arrest, coronary angiography performance within 12 hours after admission, absence of mydriasis and higher baseline blood pressure were predictors of good neurological outcome. We did not prove a beneficial effect of mild hypothermia on neurological outcome, however, we confirmed statistically significant increase in survival in patients treated by mild hypothermia. Further, continuous renal replacement therapies (CRRT) were implemented and 122 consecutive patients with severe acute renal failure treated by CRRT were analyzed. Despite promising early mortality of 42 %, long-term survival of this patient population was very poor. As a strong prognostic predictors, anuria during CRRT, non-recovery of renal function and poor hemodynamic status, mainly cardiogenic shock and generally high SOFA score were identified. These findings confirm crucial role of hemodynamic status in the prognosis of the critically ill patients. Noninvasive artificial mechanical ventilation and specialized outpatient facility were also implemented for early postdischarge care for patients, who survive critical illness.

Continued extending of organ support measures is a key prerequisite for further cardiac centre development.

ÚVOD

Selhání orgánů a orgánových systémů jako důsledek závažných kardiálních stavů jsou řešeny na akutních kardiologických odděleních a koronárních jednotkách často a vyžadují specializovanou péči. S rozvojem invazivních kardiologických metod a intenzivní péče obecně především koncem 90. let 20. století a v prvních letech 21. století došlo k zásadním změnám ve vnímání rozsahu intenzivní péče na oborových jednotkách s každodenními důsledky na rutinní provoz. Počty kriticky nemocných stouply důsledkem stále častějšího aktivního řešení stavů, které dříve řešeny nebyly a nemocní umírali. Dalším faktorem nutnosti rozšíření rozsahu poskytované intenzivní péče byl i absolutní nedostatek počtu resuscitačních lůžek. Specifika akutní kardiální problematiky, jako např. komplikace akutních koronárních syndromů, akutní selhání levého i pravého srdce či hemodynamicky kompromitující arytmie, si tak vyžádala mimo snahy o vyřešení primární problematiky i nutnost řešení komplikací akutního kardiálního stavu a jeho vlivu na ostatní orgánové funkce. A tedy i rozvoj celého spektra farmakologických i nefarmakologických orgánových podpor.

Hlavní náplní víceleté snahy autora této práce tak byla implementace metod orgánové podpory do akutní kardiologie a zhodnocení použitelnosti, vhodnosti jednotlivých metod orgánové podpory a jejich vliv na přežívání kriticky nemocných.

Komplexní terapeutický přístup u kriticky nemocných zahrnuje především snahu o prevenci rozvoje multiorgánové dysfunkce a multiorgánového selhání, které je nejčastější příčinou úmrtí na jednotkách intenzivní péče (de Mendonca 2000). Předpokladem úspěchu je odstranění vyvolávající příčiny kritického stavu. Nicméně, přes veškerou preventivní péči k orgánovým poškozením a selháním dochází a z toho plyne nutnost zahájení orgánové podpory. Lidský organizmus je biologický systém, v kterém jsou funkce jednotlivých orgánů a orgánových systémů těsně provázány a dysfunkce jednoho orgánu ovlivňuje funkci jiných orgánů. Pro kritický stav je typické selhání kardio-respiračních funkcí a z toho plynoucí poškození periferních orgánů. Jedině dostatečná podpora či náhrada kardiálních a respiračních funkcí tak může zajistit udržení funkce či regeneraci funkce ostatních orgánů.

CÍLE A HYPOTÉZY DIZERTAČNÍ PRÁCE

Hlavním cílem celé klinické i vědecké práce autora byla implementace metod orgánové podpory do praxe akutní kardiologie a zjištění vlivu těchto metod na přežívání kriticky nemocných. Práce je rozdělena na celkem 6 částí a některé z nich mají uvedeny ještě své vlastní cíle a hypotézy v příslušných kapitolách.

Jednotlivé cíle, pro přehlednost označené a řazené stejně jako v přehledu literatury:

- a. Zavést do praxe Kardiocentra VFN mechanickou srdeční podporu typu ECMO, zjistit její bezpečnost a použitelnost a vliv na přežití kriticky nemocných.
- b. Zjistit použitelnost mechanické orgánové podpory ECMO u těžkého akutního pravostranného selhání srdce s kardiogenním šokem
- c. Zavést metodu neuroprotektce mírnou hypotermií u pacientů po srdeční zástavě, stanovit vliv na přežívání a výsledný neurologický výsledek.
- d. Stanovit roli kontinuálních hemoeliminačních metod v akutní kardiologii, definovat mortalitu kardiaků s akutním selháním ledvin vyžadujících náhradu renálních funkcí a určit prediktory krátkodobé i dlouhodobé prognózy.
- e. Zavést metodu neinvazivní umělé plicní ventilace pro pacienty s respirační insuficiencí.
- f. Založit specializovanou ambulanci pro pacienty s chronickým srdečním selháním a po prodělaných orgánových selháních.

Hypotézy:

Ad a/ Zavedení invazivní mechanické srdeční podpory umožní přežití pacientům s vysokou predikovanou mortalitou, kteří by bez této podpory zemřeli. Očekáváme komplexní problematiku a řadu technických komplikací.

Ad b/ Těžké akutní pravostranné srdeční selhání s kardiogenním šokem má extrémně špatnou prognózu. Očekáváme umožnění překlenutí kritické fáze pravostranného srdečního selhání k odstranění či vyřešení vyvolávajícího faktoru, případně získání času k akutní orgánové transplantaci.

Ad c/ Se zavedením neuroprotektce mírnou hypotermií u pacientů se srdeční zástavou předpokládáme zlepšení přežívání i neurologického výsledku .

Ad d/ špatná prognóza ASL u kriticky nemocných kardiaků opravňuje preselekcii nemocných k zavedení orgánových podpor. Předpokládáme stanovení předpovědních ukazatelů krátkodobé i dlouhodobé prognózy u pacientů s ASL vyžadujících kontinuální hemoeliminační metody, což usnadní další rozhodovací proces u těchto nemocných. Předpokládáme, že jedním z hlavních prediktorů přežití pacientů s ASL s nutností kontinuální hemoeliminační metody CRRT

bude hemodynamický stav, což opodstatňuje nutnost dostupnosti CRRT na akutních kardiologických odděleních.

Ad e/ Neinvazivní umělá plicní ventilace se stane rutinní metodou ventilační podpory u kardiaků s respiračním selháním.

Ad f/ Založení specializované ambulance umožní dlouhodobé sledování pacientů s chronickým srdečním selháním a po orgánových selháním v rámci výše uvedených projektů.

METODICKÉ POSTUPY A STATISTICKÁ ANALÝZA

Vzhledem k tomu, že se jednotlivé metodické postupy pro příslušné tematické okruhy práce diametrálně liší, jsou pro přehlednost uvedeny v rámci jednotlivých výsledkových podkapitol.

Statistická analýza:

Statistické zpracování bylo ve všech studiích prováděno za použití statistického programu JMP 8 (SAS Institute Inc., CA, USA). Kontinuální proměnné byly vyjádřeny jako průměr \pm SD, případně jako medián, nebo jako procentuální zastoupení. Základní charakteristiky skupin pacientů byly srovnávány nepárovým t-testem pro kontinuální data a χ^2 testem pro dichotomické proměnné nebo Fischerovým testem. Kaplan-Meierovy křivky přežití s log-rank testem byly používány pro srovnání přežití ve skupinách. Byly provedeny jednorozměrná a vícerozměrná logistická regresní analýza pro zhodnocení nezávislých prediktorů přežití a v případě pacientů se zástavou srdeční prognostických faktorů neurologického výsledku. Hodnota $p < 0,05$ byla považována za statisticky významnou.

VÝSLEDKY A DISKUZE PODLE JEDNOTLIVÝCH TEMATICKÝCH OKRUHŮ

Výsledky jednotlivých tematických oblastí v rámci celé dizertační práce a k nim se vztahující diskuze jsou opět pro přehlednost rozděleny podle tematických okruhů v úvodní kapitole „Přehled literatury - orgánová selhání v akutní kardiologii“, odkazují se na jednotlivé položky z kapitoly „3. CÍLE A HYPOTÉZY DIZERTAČNÍ PRÁCE“ a v příslušných podkapitolách obsahují i podrobnější rozbor cílů, hypotéz a metodických postupů.

Ad. a/ Kardiogenní šok, komplexní terapeutický přístup a orgánová podpora.

Mimo komplexního diagnosticko-terapeutického přístupu k pacientům v kardiogenním šoku, který je popsán v úvodní kapitole, byl z iniciativy autora a dalších kolegů v Kardiocentru VFN založen v roce 2007 „Tým pro mechanickou podporu VFN a během let 2007 a 2008 byla v rámci činnosti tohoto týmu ve VFN zavedena metoda ECMO a ošetřeni první pacienti, viz. obr.

Obrázek. První ECMO pacienti v Kardiocentru VFN.

Na horním panelu vlevo nemocný podstupující vysoce rizikovou perkutánní koronární intervenci s podporou veno-arteriálního ECMO, na dolním panelu vlevo stejný pacient po úspěšném dokončení výkonu ještě se zavedenou mechanickou podporou na lůžku koronární jednotky. Na horním panelu vpravo nemocný s těžkým ARDS rezistentním na konvenční ventilační přístupy s napojeným veno-venózním ECMO na lůžku intenzivní péče. Na dolním panelu vpravo pak dva nemocní závislí na podpoře ECMO, více vpravo pacient s těžkým akutním pravostranným srdečním selháním a vlevo nemocná s postkardiotomickým syndromem po kardiochirurgické operaci. Za zmínku stojí fakt, že někteří z pacientů, přestože byli zcela dependentní na podpoře mimotělním oběhem, nemuseli být intubováni a byli při vědomí, spolupracující.



Tento typ akutní krátkodobé podpory je vrcholem dosavadního snažení o implementaci metod orgánové podpory do akutní kardiologie a intenzivní péče obecně a předjímá možnost následného pokračování v programu zavádění mechanických podpor implementací dalších, již středně- a dlouhodobých systémů.

Kardiocentrum VFN je prvním centrem v České Republice, které tuto metodu zavedlo u dospělých kriticky nemocných pacientů do rutinní praxe a koncem roku 2008 a v r. 2009 publikovalo pod vedením autora první výsledky a zkušenosti s touto vysoce invazivní, organizačně, technicky, finančně i odborně náročnou metodou.

Veškeré metodické postupy, výsledky a diskuze týkající se zavedení metody mimotělní membránové oxygenace v netransplantačním centru jsou shrnuty v publikaci „**A REVIEW OF A NEWLY ESTABLISHED ECMO PROGRAMME IN NON-TRANSPLANT UNIVERSITY AFFILIATED CARDIAC CENTER**“, která je t.č. v tisku.

A REVIEW OF A NEWLY ESTABLISHED ECMO PROGRAMME IN NON-TRANSPLANT UNIVERSITY AFFILIATED CARDIAC CENTER

Authors:

Jan Bělohlávek, Vilém Rohn, Jan Tošovský, Jan Kunstýř, Michal Semrád, Jan Horák, Michal Lipš, František Mlejnský, Igor Vykydal, Martin Balík, Martin Sřítěský, ²Andrew Klein, Aleš Linhart, Jaroslav Lindner

Cardiac Center

General Teaching Hospital

Charles University in Prague

²Department of Anaesthesia, Papworth Hospital, Cambridge, United Kingdom

Abstract:

Introduction: Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is an established rescue treatment option for severe respiratory and cardiac failure in infants and neonates and has recently become utilised in adults. ECMO support can be initiated rapidly in an emergency setting both by percutaneous implantation or surgically, allows transportation of patients in cardio-pulmonary collapse and bridging of critically ill patients to recovery, other support measures or transplantation.

Objective: To report our initial experience after starting an ECMO programme in a university based non-transplant cardiac center.

Methods, patients and results: The institutionally approved ECMO team bears responsibility for adjudication regarding indication and implementation of ECMO in all patients. Designated team members are experienced clinicians who have undergone specific training. Since the establishment of the ECMO team in October 2007, 1 elective and 9 urgent patients in profound cardiogenic and/or ventilatory collapse were treated by ECMO support upto December 2008. Three patients suffered severe acute right heart dysfunction, 2 patients postcardiotomy refractory cardiogenic shock, 2 patients cardiogenic shock due to postinfarction interventricular septal rupture, 2 patient severe respiratory failure and one had elective ECMO implantation as a back-up support during high-risk percutaneous coronary intervention. Veno-arterial ECMO was used in 8 cases and veno-venous in 2 cases of isolated respiratory failure. In 9 patients, ECMO circuit was instituted by peripheral cannulation, in 8 of 9 cases by percutaneous puncture. On one occasion central surgical cannulation was used. In urgent patients, immediate hemodynamic and oxygenation improvement was observed. Average support duration was 6,8 days (range 1-16 days). Five (50%) patients were successfully weaned from ECMO and survived to hospital discharge. The illness severity in urgent patients defined by SOFA score ranged from 10 to 17, patients dying while on ECMO had higher SOFA scores (14.8 ± 1.6 vs. 10.8 ± 1.5 ; $p=0.0065$). Complication rate was high.

Conclusion: ECMO support allows treatment of severely ill patients in imminent cardiovascular and/or ventilatory collapse. Therefore, establishment of an ECMO programme in university affiliated non-transplant cardiac center is fully justified. A multidisciplinary approach is essential. Despite adequate training and education of ECMO team members, this highly invasive therapeutic modality bears a significant risk of major complications.

Key words: extracorporeal membrane oxygenation; team; non-transplant

Introduction: Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is an established rescue treatment option for severe respiratory and/or cardiac failure both in pediatric and adult critical care.^{1, 2, 3} ECMO can be initiated very rapidly at the bedside, even during cardiac arrest⁴, opens a chance for transportation of patients in cardio-pulmonary collapse⁵ and allows bridging of critically ill patients to recovery, other support measures or transplantation.⁷ In cardiac failure, the most suitable indication for ECMO is cardiogenic shock of various etiologies resistant to standard care including inotropes, vasopressors and intra-aortic balloon counterpulsation. This may arise as a result of a number of conditions, including cardiomyopathy, myocarditis, acute coronary syndrome, cardiodepressive drug overdose, postcardiotomy syndrome following cardiac surgery or post heart transplant.^{8, 9, 10, 11} Anecdotically, the use of ECMO in accidental hypothermia has also been reported.^{12, 13, 14} In respiratory failure, ECMO may be used to support patients with severe acute lung injury or adult respiratory distress syndrome either primary, or due to pneumonia, trauma, graft failure or reperfusion edema following lung transplantation or pulmonary endarterectomy.^{15, 16, 17, 18} ECMO is also widely used in neonatal and paediatric respiratory support, mainly in neonates with immature lungs.¹⁹

Recent developments in pharmacological and device related organ support have improved the management of critically ill patients with both cardiovascular and respiratory collapse, thus justifying utilisation of ECMO also in non-transplant centres. ECMO support may buy time to allow the team to reach a decision about further management in consultation with other specialists and the patients' relatives.²⁰

Moreover, ECMO provides a valuable rescue option in institutions performing complex coronary interventions, radiofrequency ablation of hemodynamically unstable ventricular arrhythmias and complex surgery such as pulmonary endarterectomy.^{21, 22}

Therefore, we decided to implement an ECMO programme and establish an ECMO team at our institution.

Methods, device, patients:

Establishment of an ECMO team:

Before the programme was started, extensive discussion and planning was undertaken. Several team members visited the Department of Cardiothoracic Surgery at University Hospital in Regensburg, Germany, where a variety of cardiac assist devices including ECMO are routinely used and gained initial practical experience there. Thereafter, a workshop on ECMO was organized, where all decision makers of our institution participated. Indication

criteria for ECMO use were established (**see Table 1**) and a pilot project was approved by the institutional authorities. ECMO team members meet regularly at the bedside of supported patients and every case is discussed afterwards in depth during the ECMO team seminary.

Table 1: Indications for ECMO support as agreed by the team at our institution:

	<u>Elective:</u>	Patients scheduled for high-risk percutaneous coronary intervention (due to nature of the intervention or due to comorbidities) Patients scheduled for radiofrequency ablation of ventricular arrhythmia potentially hemodynamically compromised by this arrhythmia
	<u>Acute:</u>	Hemodynamic collapse or cardiac arrest during percutaneous coronary intervention Cardiogenic shock due to acute coronary syndrome refractory to usual pharmacological and/or IABP support Severe hemodynamic compromise/cardiogenic shock with potential of reversibility, mainly acute myocarditis, cardiomyopathy of any cause, decompensated heart failure, resistant hemodynamically unstable arrhythmias Witnessed sudden cardiac arrest resistant to conventional CPR , however, only in patients with adequately performed cardiac massage to minimize risk of severe brain injury. These patients will also undergo immediate mild hypothermia treatment. Severe hemodynamic compromise in patients with cardiotoxic drug overdose
Cardiac:	<u>Elective:</u>	Patients with severe left ventricular systolic dysfunction (i.e. post MI or cardiomyopathy) scheduled for surgery
	<u>Acute:</u>	Postcardiotomy cardiogenic shock in selected patients (in terms of age, nature of the surgical procedure, CPB length, absence of multiorgan failure) developing either during the surgical procedure (patients unweanable from CPB despite pharmacological and IABP support), or very soon after surgery
Cardio surgical:		Hemodynamically critical conditions of any cause resistant to conventional measures (ie. severe pulmonary embolism, accidental hypothermia etc.)
		Severe respiratory insufficiency resistant to conventional mechanical ventilation (ie. ALI/ARDS of any potentially reversible cause)
Other:		

Abbreviations: IABP – intraaortic balloon counterpulsation; MI – myocardial infarction; CPB – cardio-pulmonary bypass; ALI – acute lung injury; ARDS – acute respiratory distress syndrome.

ECMO console, circuit and cannulation:

The ECMO circuit consisted of a MAQUET PLS console (MAQUET Cardiopulmonary AG, Hirrlingen, Germany) or alternatively Medtronic 550 Bio-Console (Medtronic Perfusion Systems, Brooklyn Park, MN, USA) with adapter, and Rotaflow RF 32 centrifugal pump with Quadrox PLS hollow fibre BIOLINE[®] coated membrane oxygenator (MAQUET Cardiopulmonary AG, Hirrlingen, Germany), MAQUET PLS tubing set and a mechanical gas blender (Sechrist, Anaheim, CA, USA). Edwards cannulae (Fem-Flex Cannulae, Edwards Lifesciences Research Medical Inc., Midvale, UT, USA) were introduced percutaneously by standard Seldinger technique after repeated dilatations of femoral artery and vein. In veno-arterial setup, venous inflow cannula was inserted via the femoral vein into the inferior vena cava just below the right atrium (tip position checked by echocardiography) and arterial outflow cannula in the femoral artery. In veno-venous ECMO, one venous inflow cannula was implanted in the femoral vein and the second venous outflow cannula in the superior vena cava via the right internal jugular vein, just above the right atrium. In one patient, who developed leg ischemia immediately following insertion of the arterial cannula, antegrade ipsilateral cannulation was undertaken, connecting the ECMO circuit to the distal superficial femoral artery via a Y-adapter. Constant circuit/patient temperature was regulated by the oxygenator heater unit HU 35 (MAQUET Cardiopulmonary AG, Hirrlingen, Germany). In selected patients, blood gases were monitored continuously (CDI[™] Blood Parameter Monitoring System 500, Terumo Cardiovascular Systems Corporation, Ann Arbor MI, USA). The circuit and console function was regularly observed by designated perfusionists.

Patients and results: Since the establishment of the ECMO team in October 2007 upto December 2008, ten consecutive patients (8 males), with a mean age of 58.5 years (range 40-71 years), were treated using ECMO support. In one patient this was undertaken in an elective, planned manner but in all the other cases ECMO was set up as a matter of urgency. See **Table 2** for demographic data

Table 2: Clinical characteristics: ten consecutive patients supported in our centre since Oct 2007 to Dec 2008.

Patient #	Age(y)	Gender	Main diagnosis	Indication for ECMO support	Urgency	ECMO Type	Implantation technique
1	62	M	AMI	Cardiogenic shock, acute VSD	Urgent	V-A	surgical - peripheral
2	75	M	CAD, 3VD, LV EF 15%	High-risk PCI	Elective	V-A	percutaneous
3	33	M	Lymphoma/post. BMTx	ARDS/pneumonia	Urgent	V-V	percutaneous
4	71	F	Cardiac surgery, CAD, MVR	Postcardiotomy TRALI/ARDS	Urgent	V-V	percutaneous
5	40	M	PAH	Cardiogenic shock, RV failure	Urgent	V-A	percutaneous
6	65	M	AMI	Cardiogenic shock, acute VSD	Urgent	V-A	percutaneous
7	57	F	PAH	Cardiogenic shock, RV failure	Urgent	V-A	percutaneous
8	62	M	Infectious endocarditis	Postcardiotomy cardiogenic shock	Urgent	V-A	percutaneous
9	69	M	CAD, 3VD, AoS	Postcardiotomy cardiogenic shock	Urgent	V-A	surgical - central
10	51	M	CTEPH, mobile RHT	Massive PE, RV failure/cardiovascular collapse	Urgent	V-A	percutaneous
Patient #	Tentative aim of support	SOFA score	Days on ECMO	Hours on MV	Days on ICU	Outcome, survival post ECMO weaning	Complications
1	Bridge to surgery/recovery	10	11	360	45	dismissed, alive 16 months later	bleeding at cannula insertion site with surgical revision
2	Periproc. support	NA	1	NA	2	dismissed, death 9 months later	no complications
3	Bridge to recovery	17	2	120	5	death on ECMO	ICH
4	Bridge to recovery	13	6	175	26	ECMO weaned, long term weaning from MV, death 4 months later	bleeding, revision
5	Bridge to transplant/recovery	10	16	NA	20	ECMO weaned, dismissed, sudden death 3 months later	sepsis, bleeding at cannula insertion site
6	Bridge to surgery	14	3	65	3	death on ECMO	cannula dislodgement
7	Bridge to decision/recovery	13	15	288	18	death on ECMO, terminal ECMO weaning	thrombocytopenia, subcutaneous and pulmonary bleeding, LV failure
8	Perioperative support	16	4	174	6	death on ECMO	limb ischemia
9	Perioperative support	14	5	140	6	death on ECMO	Intracardiac thrombosis
10	Bridge to surgery	10	5	120	19	ECMO weaned, dismissed, alive 4 months later	limb ischemia

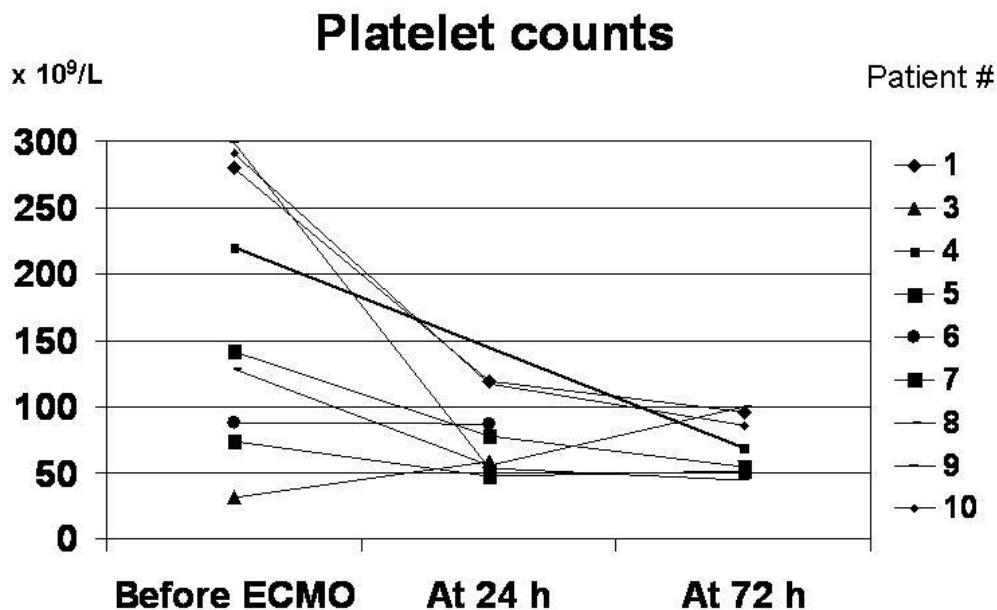
Abbreviations: MVR-mitral valve replacement; CAD - coronary artery disease; RV - right ventricle; 3VD - triple vessel disease; AMI - acute myocardial infarction; LV EF - left ventricle ejection fraction; VSD - ventricular septal defect; ARDS - adult respiratory distress syndrome; BMTx - bone marrow transplantation; PAH - pulmonary artery hypertension; AoS - aortic stenosis; CTEPH - chronic thromboembolic pulmonary hypertension; RHT - right heart thrombus; ICH – intracranial hemorrhage; SOFA - Sepsis-related Organ Failure Assessment; V-A – veno-arterial; V-V – veno-venous; MV – mechanical ventilation; ICU – intensive care unit; NA – not applicable; TRALI – transfusion related acute lung injury; PCI – percutaneous coronary intervention; PE – pulmonary embolism;

Indications: Three patients suffered severe acute right heart dysfunction (two severely decompensated pulmonary artery hypertension, one massive pulmonary embolism; pts # 5, 7,10), 2 patients postcardiotomy refractory cardiogenic shock (# 8, 9), 2 patients cardiogenic shock due to a postinfarction interventricular septal rupture (both of them „inferior“ type of defect; # 1, 6), two patients severe respiratory failure due to an acute lung injury (one hematology patient post bone marrow transplant and one postcardiotomy lung failure; # 3, 4) and one had an elective ECMO implantation as a back-up support during a high-risk percutaneous coronary intervention.

Veno-arterial ECMO was used in 8 cases when cardiac failure dominated, veno-venous in 2 cases of isolated respiratory failure. In 9 patients, ECMO circuit was instituted by peripheral cannulation, in 8 of 9 cases by percutaneous puncture, in one patient central surgical cannulation was used. In urgent patients, immediate hemodynamic and oxygenation improvement was observed. Average support duration was 6.8 days (range 1-16 days), median 5 days. Four (40%) of patients were successfully weaned from ECMO and discharged home, 1 patient was weaned from ECMO, however became dependent on mechanical ventilation and was transferred to other institution for long term artificial ventilation. Four patients died while on ECMO. In one of these patients (#7) therapy was withdrawn because the team felt that a poor outcome was inevitable; the patient died several hours later. Three other patients died later after discharge. Mean survival following ECMO support was 7 (range 3 – 16) months with 2 long term survivors. The illness severity of our urgent patients using the SOFA score ranges from 10 to 17, (mean 13 ± 2.6). Patients dying on ECMO had higher SOFA scores (14.8 ± 1.6 vs. 10.8 ± 1.5 ; $p=0.0065$).

All but one (elective) patient suffered ECMO related complications. These were mainly the bleeding from puncture sites (# 1, 5), limb ischemia due to large bore cannula inserted into femoral artery (# 8, 10), cannula displacement (# 6), intracardiac thrombosis (# 9) and progressive thrombocytopenia (see **Table 2 and Figure 1**).

Figure 1: Trends in platelet counts in urgent patients. In all, but one hematological patient with profound thrombocytopenia already before ECMO implantation, rapid decreasing trend for total platelet counts was detected.



Comment:

It is not easy to institute a highly dedicated cooperative team of cardiologists, cardiac surgeons, cardiac anesthesiologists and perfusionists. However, continuous availability of the team members to participate in any ECMO related issues is a prerequisite of a successful programme. Institutional support is also of a paramount importance due to the nature of this demanding care.²³

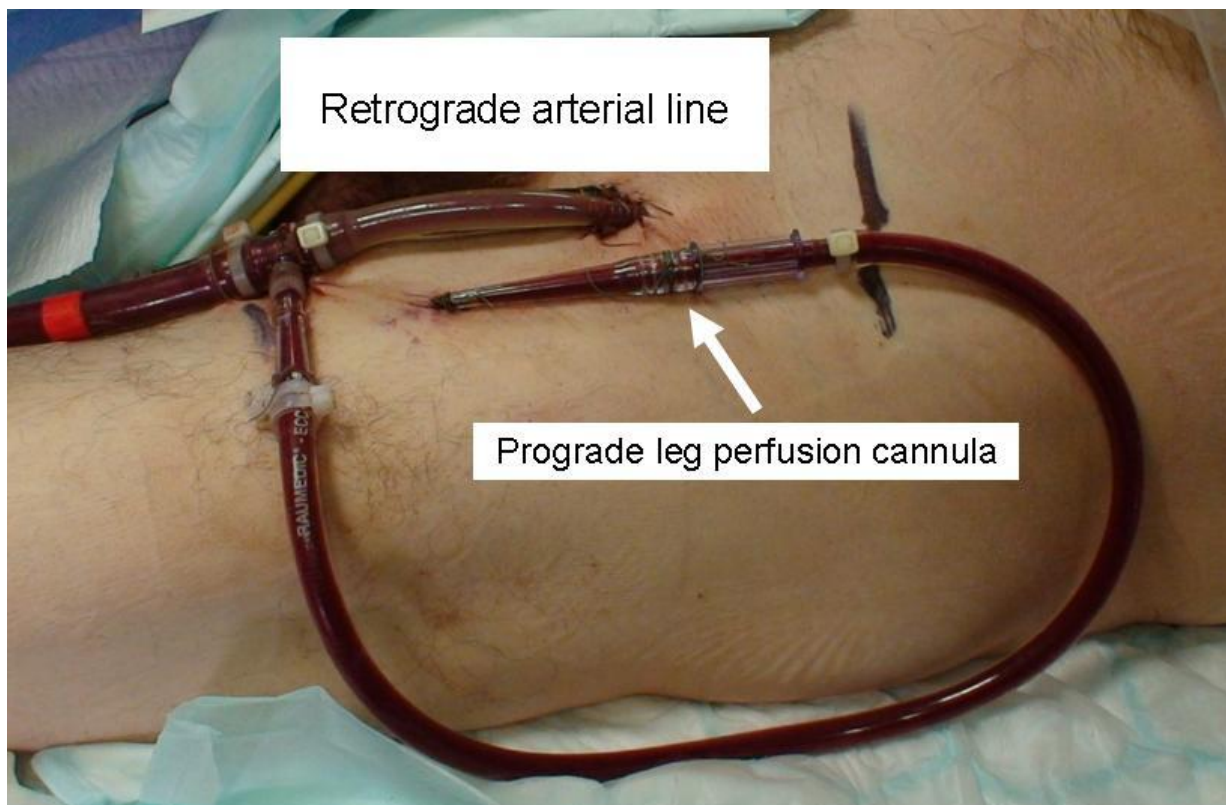
Potential ECMO patients should be carefully selected for support. In our centre, we require that 3 of the 4 specialities participating on ECMO programme (i.e. cardiology, cardiac surgery, cardiac anesthesia, perfusion) should agree that ECMO support is indicated and appropriate. Regular or more specialised ICU scoring systems may be used for patient assessment.^{2,23} We evaluated our patients according to SOFA score, which is easy to count and identifies both overall and organ specific risk.²⁴

In a prospective series of 1449 patients, a maximum total SOFA score higher than 15 correlated with a mortality rate of 90%.²⁵ Another study reported 100% mortality for patients who were older than 60 years and with a total maximal SOFA score over 13 on any of the first 5 days after ICU admission.²⁶

Our nine urgent patients had average SOFA score of $13 \pm 2,6$ (range 10-17), six of them ≥ 13 and as expected, the patients dying on ECMO had significantly higher initial SOFA scores. The overall early mortality of 50% is favourable. Long term survival was related to the underlying diseases; causes of late deaths included chronic heart failure (# 2), and sudden death in a patient with severe pulmonary arterial hypertension while on a waiting list for lung transplant (# 5). There was a high incidence of complications related to ECMO, which is similar to that reported by other centers.^{2, 27} Because of the potential to occlude the femoral artery and thus precipitate limb ischaemia, we measure the common femoral artery diameter by ultrasound before arterial cannula insertion, and occasionally, if feasible,

perform angiography of iliac and femoral arteries to depict possible atherosclerotic disease. In addition, appropriate cannula selection is essential. However, if limb ischaemia does ensue, the institution of distal prograde will reverse this complication (**figure 2**). We experienced two acute limb ischemia episodes, once solved by distal leg prograde perfusion, once by changing arterial line to other limb.

Figure 2: Distal leg perfusion: left groin of the patient # 10 demonstrating the arterial cannula inserted into the common femoral artery and the branch line of the circuit used for distal lower limb perfusion. The head of the patient is to the right side.



Bleeding in patients on ECMO is mainly related to cannulation site or surgical wound, occurs frequently and may be prolonged and severe. In a study of 405 patients on extracorporeal life support, significant bleeding was present in more than 30% of cases.² Patients are prone to bleeding due to heparinisation, platelet depletion and activation on extracorporeal circuit^{28, 29} and due to the nature of their disease. One fatal intracerebral hemorrhage in our series was considered to be a consequence of heparinisation and susceptibility of that particular patient to bleeding due to borderline platelet count following bone marrow transplant. However, we experienced one fatal arterial line dislodgement with bleeding, that caused both ECMO circuit and circulatory arrest. In yet another patient we encountered arterial paracannular bleeding caused by cannula displacement. Thus very careful and tight fixation of arterial line is of a crucial importance. A complication related to the circuit occurred only in one patient. The pump stopped due to a low venous cannula inflow and the patient had to be resuscitated.

After repositioning of the cannula, flow and adequate perfusion was restored. We have not detected other purely technical errors or complications. On the contrary, possibly due to a retrograde flow, transient LV systolic dysfunction developed in two patients with severe pulmonary artery hypertension and right ventricle failure. The degree of LV dysfunction appeared to be related to the magnitude of the veno-arterial ECMO flow, thus we speculate that this phenomenon might be caused by increased afterload and LV wall stress. Myocardial dysfunction during ECMO has been described previously and suggested both experimentally and clinically.^{30, 31, 32, 33}

Low flow within the cardiac chambers and thrombus formation has been already reported in an ECMO patient with fatal outcome.³⁴ This complication deserves special attention and justifies full anticoagulation in ECMO patients, mainly in those on „full“ support with severe LV systolic dysfunction or non-pulsatile flow. Our patient with echocardiographically detected intracardiac thrombosis died, with a large thrombus occluding the aortic valve detected on autopsy.

The complications we have described are related to the ECMO support itself and to the critical illness of the patients. Nevertheless, we are convinced, that likelihood of possible survival (upto 50% in this small series) in patients who without ECMO support would certainly have died, justifies the risks that this treatment inevitably possess.

Conclusion

We propose that commencing an ECMO programme in non-transplant cardiac centre is a fully justified, though demanding task. This highly invasive support may allow the rescue of severely ill patients in cardiovascular and/or ventilatory collapse. ECMO offers an affordable option for full cardiac and lung support in centers without a ventricular assist programme or in institutions having financial limitations. Dedicated and enthusiastic professionals working in a multidisciplinary manner are required, and careful selection of patients according to agreed protocol is required. A significant risk of major complications persists and represents an inherent limitation of the method.

Acknowledgment: Authors thank to team of Regensburg University Clinic, Germany, namely to Mr. A. Philipp, dr. Mueller and prof. Schmid for their gratuitous help and shared experience during institution of ECMO programme at our hospital.

Abbreviations: ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; ICU: intensive care unit; SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment;

Ad. b/ Použitelnost mechanické orgánové podpory ECMO u těžkého akutního pravostranného selhání srdce s kardiogenním šokem.

Cíle, metodika a výsledky použití ECMO u těžkého akutního pravostranného srdečního selhání jsou shrnuty v publikaci „**A RATIONALE FOR USING VENO-ARTERIAL ECMO IN SEVERE ACUTE RIGHT VENTRICULAR FAILURE WITH PULMONARY OBSTRUCTIVE HEMODYNAMIC PATTERN**“, která je t.č. v tisku, viz. níže.

A RATIONALE FOR USING VENO-ARTERIAL ECMO IN SEVERE ACUTE RIGHT VENTRICULAR FAILURE WITH PULMONARY OBSTRUCTIVE HEMODYNAMIC PATTERN

Authors:

Jan Bělohávek, Vilém Rohn, Pavel Jansa, Jan Tošovský, Jan Kunstýř, Michal Semrád, Jan Horák, Michal Lipš, František Mlejnský, Martin Balík, ¹Andrew Klein, Aleš Linhart, Jaroslav Lindner

Address:

Cardiac Center

General Teaching Hospital, Charles University in Prague

U Nemocnice 2, Prague, Czech Republic

¹Department of Anaesthesia, Papworth Hospital

Cambridge, United Kingdom

Corresponding author:

Jan Bělohávek, M.D.

Cardiac Center

General Teaching Hospital, Charles University in Prague

U Nemocnice 2, Prague 2, Czech Republic

Email: jbelo@vfn.cz

Tel.: +420 724 371 594; Fax: +420 224 912 154

Abstract:

Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is an effective rescue method for severe respiratory and cardiac failure. Right ventricular (RV) failure with cardiogenic shock is a critical condition with generally poor prognosis unless aggressive therapeutical measures are undertaken. Authors report on their initial experience with ECMO support in severe RV failure with cardiogenic shock caused by an obstructive hemodynamic pattern. Four patients with cardiogenic shock due to severe RV failure related to pulmonary arterial hypertension (2 subjects), congenital heart disease with Eisenmenger physiology (1 subject) and massive pulmonary embolism (1 subject) were supported with emergency veno-arterial ECMO. ECMO circuit was instituted using peripheral cannulation in all subjects. Immediate

hemodynamic and ventilatory improvement was observed in all patients. The mean support duration was 11 days (range 5-16 days), two (50%) patients were successfully weaned off ECMO and survived to hospital discharge. The other two patients were consensually considered to have an irreversible organ damage, the ECMO support was withdrawn and the patients died. Bleeding complications were the main complications observed.

As per initial experience, venoarterial ECMO allows bypassing of the pulmonary bed, therefore, relieves the RV pressure overload and does not cause further elevation of the pulmonary pressures in contrary to right ventricular assist devices. This aggressive management approach requires further clinical evaluation, in order to establish its definite role in critical RV failure.

Key words: extracorporeal membrane oxygenation;right ventricle failure, cardiogenic shock

Introduction: Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) has been successfully used in patients with severe respiratory and/or cardiac failure [1-3] and can be initiated in an urgent setting including imminent or actual cardiac arrest [4, 5]. In addition, patients on ECMO can be transported for further diagnostic or therapeutical procedures [6]. In ventilatory and/or severe right ventricular (RV) failure, the use of ECMO has been previously described in the following conditions: during the intra- and postoperative period in bilateral lung transplantation [7], pulmonary endarterectomy [8], in massive pulmonary embolism [9-11] as a bridge to embolectomy or resolution with thrombolysis and in severely decompensated pulmonary arterial hypertension as a bridge to urgent lung transplantation [12]. The authors report on their initial experience with ECMO support in RV failure and cardiogenic shock.

Methods: Four consecutive patients treated with ECMO for severe RV failure at our institution from January 2008 until March 2009 were assessed in a retrospective analysis.

Device used: The ECMO circuit consisted of a MAQUET console (MAQUET Cardiopulmonary AG, Hirrlingen, Germany) or Medtronic 550 Bio-Console (Medtronic Perfusion Systems, Brooklyn Park, MN, USA) with adapter, and Rotaflow RF 32 centrifugal pump with Quadrox PLS hollow fibre BIOLINE® coated membrane oxygenator (MAQUET Cardiopulmonary AG, Hirrlingen, Germany), MAQUET PLS tubing set and a mechanical gas blender (Sechrist, Anaheim, CA, USA). Edwards cannulae (Fem-Flex Cannulae, Edwards Lifesciences Research Medical Inc., Midvale, UT, USA) were introduced percutaneously using a standard Seldinger technique after repeated dilatations of the femoral artery and vein. The venous inflow cannula was inserted via the femoral vein into the IVC just below the right atrium (the tip position checked by echocardiography) and the arterial outflow cannula was placed into the femoral artery. Constant circuit/patient temperature was regulated by the oxygenator heater unit HU 35 (MAQUET Cardiopulmonary AG, Hirrlingen, Germany). The circuit and the console function was regularly checked by perfusionists.

Patients: Out of 12 patients treated in our centre since the ECMO team establishment, four subjects were diagnosed with cardiogenic shock due to severe RV failure. This was related to pulmonary arterial hypertension (PAH) in two subjects, to massive pulmonary embolism with imminent cardiovascular collapse in another and congenital heart disease with Eisenmenger physiology in the final patient. They were supported with emergency percutaneous veno-arterial (VA) ECMO. Immediate hemodynamic and ventilatory improvement was observed in all the patients. The mean duration of the support was 11 days (range 5-16 days), two (50 %) patients were successfully weaned off ECMO and survived to hospital discharge. The other two patients were consensually considered to have an

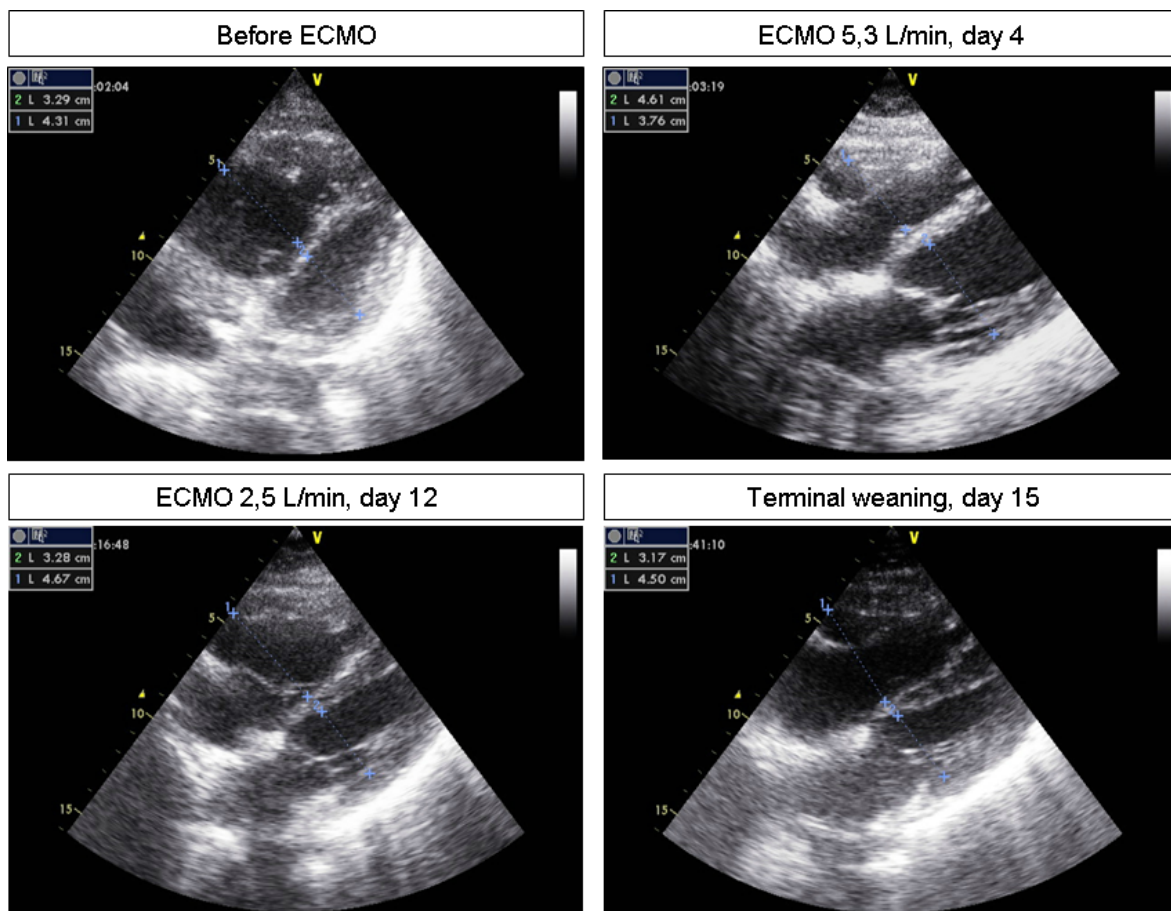
irreversible multiple organ damage and the ECMO support was terminated after multidisciplinary team discussion.

Pt#1: A 42-year-old male with a 2-months history of progressive dyspnea on exertion was admitted after having suffered two syncopal episodes with respiratory insufficiency and hemodynamic instability. Severe pulmonary arterial hypertension (PAH) (mean pressure 73 mmHg) was confirmed and pulmonary embolism excluded. The patient was started on inhaled iloprost and noninvasive mechanical ventilation, however, his clinical status progressed further to cardiogenic shock with CI of 1.2 L/min/M² and severe hypotension despite inotropic support and vasopressor therapy, and he became anuric and drowsy. Urgent VA ECMO was started, resulting in prompt restoration of full consciousness and renal recovery. Specific pharmacotherapy with intravenous epoprostenol and oral sildenafil was initiated. The patient developed self-resolving episode of pulmonary edema (evidenced by CXR and asymptomatic on ECMO), sepsis of unknown origin and an episode of ECMO circuit related bleeding. Pericardiocentesis for pericardial effusion related to PAH was performed on ECMO day 12. The patient was put on the high-urgent waiting list for lung transplantation, however, a donor organ was not available for the following three weeks. While on ECMO, his clinical condition gradually improved, and after 16 days, ECMO was successfully weaned off and the patient discharged in NYHA class II status. Unfortunately, he suffered sudden cardiac death three months following his discharge, while still being on the waiting list for lung transplantation as a non-urgent candidate.

Pt#2: A 57-year-old female with known familial PAH (mean pulmonary pressure 75 mmHg), NYHA class III and coronary artery disease (CAD) with 50 % proximal left anterior descending artery stenosis was admitted because of general deterioration of her clinical condition with low cardiac output resulting from RV failure and respiratory insufficiency. She was treated using noninvasive mechanical ventilation, levosimendan, intravenous epoprostenol and oral sildenafil. However, her clinical status progressed further to cardiogenic shock and she was urgently started on VA ECMO. Despite temporary improvement, multiple organ dysfunction with predominant respiratory insufficiency progressed and intubation with mechanical ventilation was required. The patient developed coagulation disorder with profound thrombocytopenia and generalized bleeding. After 13 days of support, ECMO was consensually withdrawn and the patient died. In this patient we observed dynamic changes in the left ventricle (LV) function, most likely related to the ECMO flow dependent LV afterload changes (*see figure 1 and corresponding videos: #1:*

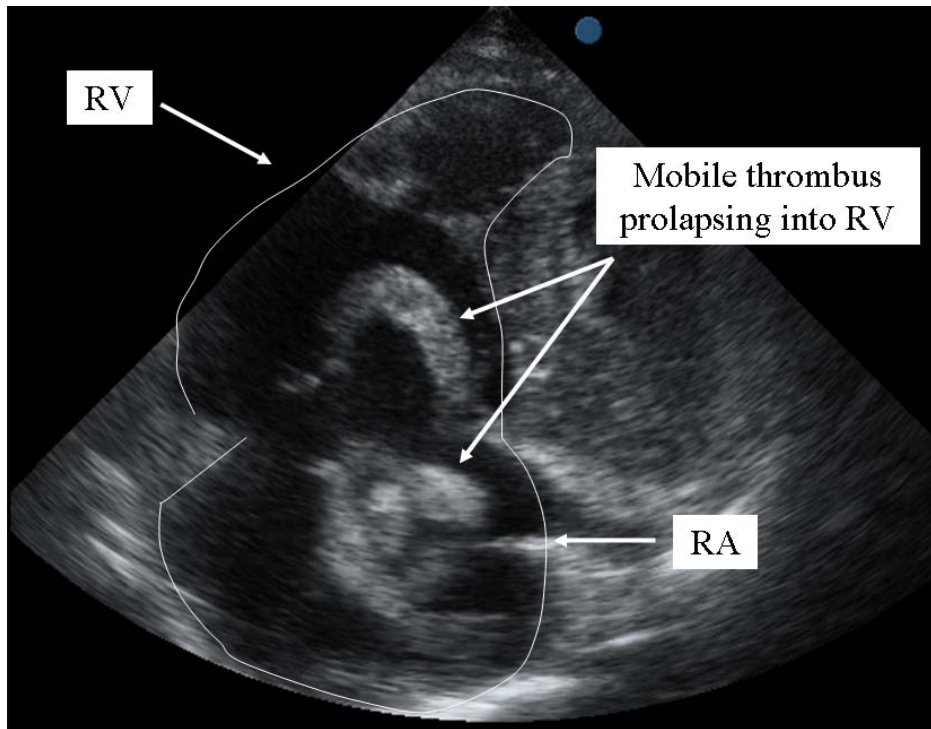
before ECMO, #2: ECMO 5,3 L/min, #3: ECMO 2,5 L/min, #4: after weaning of ECMO), with CAD and silent myocardial ischemia possibly contributing to this phenomenon.

Figure 1: Subxiphoidal 4 chamber view demonstrating RV and LV diameters before ECMO initiation (43 vs. 33 mm, respectively), during ECMO flow of 5.3 L/min on day 4 (38 vs. 46 mm, resp.), on lower ECMO flow of 2.5 L/min on day 12 (47 vs. 33 mm, resp.) and finally, after ECMO terminal weaning just before the patient died (45 vs. 32 mm). Note marked LV dilatation on high ECMO flow in contrary to almost normalized „baseline“ pattern on lower ECMO flow of 2.5 L/min and after ECMO weaning. Changes of LV diameter and function are also demonstrated on corresponding *video sequences 1-4*.



Pt#3: A 51-year-old male with a history of pulmonary endarterectomy performed for chronic thromboembolic pulmonary hypertension, was readmitted one year later for a new episode of major pulmonary embolism with an extensive mobile right heart thrombus (*see figure 2*).

Figure 2: Dilated RV and RA with extensive mobile thrombus prolapsing from RA to RV.



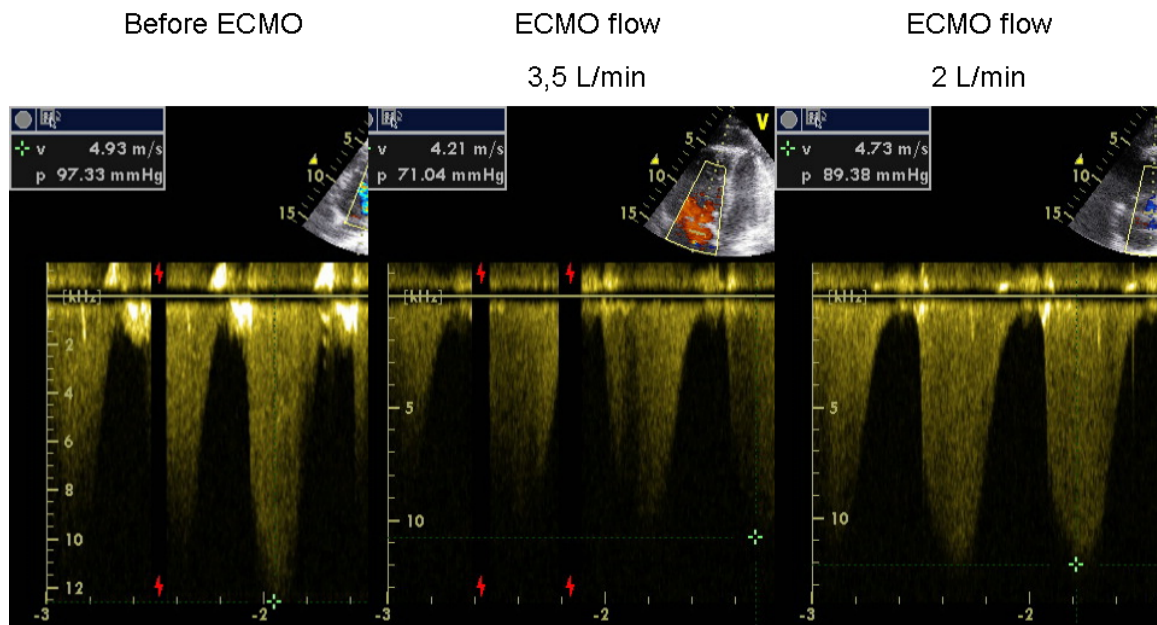
Surgery was not indicated and systemic thrombolysis with bed-side ECMO was started. 20 minutes after initiation of a regular dose of 100 mg r-tPA, the thrombus dislodged and ventilatory and hemodynamic collapse ensued. While receiving bag mask ventilation and bolus doses of norepinephrine, femoral VA ECMO was urgently initiated with immediate hemodynamic and ventilatory improvement on the ECMO flow of about 2.5-3 L/min. Thrombolysis was completed, however pulmonary angiography performed on the next day revealed occlusion of the right pulmonary artery branch and surgical pulmonary embolectomy was performed. Despite maximal inotropic therapy, the attempts to wean the patient off the CPB were unsuccessful due to continued RV failure and the ECMO was restarted again and continued postoperatively for 4 more days. The patient was given a reduced protamin dose for heparin reversal at the end of surgery to allow chest closing. After being weaned from ECMO, the patient was successfully extubated and discharged home two weeks later.

Pt#4: A 42-year-old female with congenital heart disease, an uncorrected atrial septal defect with Eisenmenger physiology, with severe pulmonary hypertension, mean PA pressure of 65 mmHg, chronic polyglobulia and respiratory insufficiency suffered two episodes of cardiac arrest with successful cardiopulmonary resuscitation. Several days later, she developed bronchial bleeding with further progression of respiratory insufficiency. The ECMO support was urgently started for another episode of massive bronchial hemorrhage while the patient was intermittently resuscitated. Despite temporary stabilisation, further bleeding episodes into

her lungs and also around the ECMO cannulas occurred. After 12 days, the ECMO support was consensually terminated and the patient died.

Comment: Severe pulmonary hypertension as well as massive pulmonary embolism complicated by RV failure and cardiogenic shock have poor prognosis [13,14] unless aggressive therapeutical measures are instituted. Both conditions, characterized by pulmonary flow “obstructive” pattern require either restoration of adequate blood flow by vasodilatation (i.e. specific pharmacotherapy in PAH) or urgent thrombolysis or embolectomy in pulmonary embolism. However, in hemodynamically unstable patients these therapeutical interventions cannot be initiated due to logistic reasons, or are not immediatelly sufficiently effective. Therefore, mechanical support in patients with life-threatening RV failure is essential. In such cases, the use of the right ventricular assist device (RVAD) has been described [12, 15]. However, in both of these reports, the use of the RVAD support in severe pulmonary hypertension resulted in even further elevation of the PA pressure up to suprasystemic values, to severe lung bleeding in one of the cases and in death in the other case despite temporary hemodynamic improvement. Replacing the RVAD by ECMO in a recent report stabilized hemodynamics and lung bleeding stopped [12]. Berman and colleagues [16] have commented that VA ECMO may be the optimal option in RV failure cases resulting from pressure overload caused by pulmonary obstruction. RVAD will not allow increased blood flow through obstructed pulmonary bed and may increase a risk of pressure related lung injury, while left sided cardiac filling remains low. On the contrary, the use of the VA ECMO will decompress the RV, decrease the PA pressure (*see figure 3*), increase the left sided pressures and facilitate preservation and recovery of the end organ function [12, 16].

Figure 3.: Tricuspid regurgitation gradients in a patient with severe pulmonary arterial hypertension supported with ECMO (*pt#1*). Note a dynamic pattern of right sided pressures dependent on ECMO flow and unloading of RV.



Based on our experience, it is of a paramount importance to monitor right upper extremity oxygen saturation and left ventricular (LV) function and diameters. The retrograde ECMO flow delivered into the descending aorta results in a blood flow mixing with the flow generated by the LV in the aortic arch causing possible delivery of desaturated blood to coronary and carotid arteries, which may have undesirable consequences on myocardial oxygen delivery. The right upper extremity oxygen content monitoring will provide clinically sufficient information on adequacy of oxygen delivery, which depends primarily on the ratio between the ECMO bypass and the spontaneous LV output [17]. Furthermore, based on experimental and rare clinical data [18-20], the retrograde ECMO flow increases the LV afterload and, therefore, may result in LV overload. Considering, that the LV is chronically underloaded in patients with long-term PAH and acutely underloaded in pulmonary embolism, the sudden overload associated with the VA ECMO initiation, can cause LV failure. Especially, in clinical scenarios with „full“ ECMO flow. Possible solutions for the both highlighted concerns include either surgical central cannulation for ECMO (via the right atrium and ascending aorta) or peripheral cannulation via the right subclavian artery, however, these techniques are technically demanding with additional risk of bleeding. Nevertheless, it has been experimentally proved, that in subjects with severe cardiopulmonary dysfunction requiring high-flow bypass, the subclavian artery perfusion might be more effective than the femoral artery perfusion in achieving diastolic augmentation, thus enhancing myocardial oxygen balance [17].

As mentioned above, in one of our patients (*pt#2*) we documented dynamic LV dilatation and failure dependent on ECMO flow highly likely to be caused by retrograde flow related LV afterload changes.

Conclusion: In patients with severe RV failure resulting from the pulmonary artery obstructive hemodynamic pattern, VA ECMO should be considered a preferred method of mechanical support, providing venoarterial bypass of the obstructed pulmonary bed regardless of its etiology and relieving the RV pressure overload. This approach does not cause further PA pressure elevation that may be observed with the use of the RVAD. Close monitoring of the central compartment oxygen saturation and of the LV function is required. Should central oxygen desaturation or LV failure develop, the subclavian artery or central cannulation should be considered. This aggressive management deserves further clinical evaluation, in order to establish its definite role in critical RV failure.

Abbreviations: ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; VA: venoarterial; PA: pulmonary artery; PAH: pulmonary arterial hypertension; IVC: inferior vena cava; NYHA: New York Heart Association; CAD: coronary artery disease; CPB: cardio-pulmonary bypass; RVAD: right ventricular assist device; r-tPA: recombinant tissue plasminogen activator.

c. Mírná terapeutická hypotermie u pacientů po srdeční zástavě s úspěšným obnovením oběhu, neuroprotektce a vliv na krátkodobé i dlouhodobé přežívání.

Cíle a hypotézy:

Tato část dizertační práce - léčba, sledování a snaha o podrobnější popis problematiky pacientů po zástavě oběhu vychází z celospolečenské naléhavosti důsledků náhlé zástavy oběhu na osud těchto nemocných, jak je popsáno v přehledu literatury. Cílem naší práce bylo komplexně popsat problematiku pacientů po náhlé zástavě oběhu s úspěšnou resuscitací na relativně velkém souboru konsektivních nemocných, definovat nejčastější příčiny, zejména s ohledem na výskyt akutního koronárního syndromu a narůstající počet pacientů s chronickým srdečním selháním a zhodnotit přínos zavedení nové metody mírné terapeutické hypotermie na neurologický výsledek (neuroprotektivní efekt) a přežívání pacientů. Vycházeli jsme z hypotézy, že časné zahájení neuroprotektivních postupů (mírná hypotermie, hemodynamická stabilizace, časná selektivní koronarografie u pacientů s akutními koronárními syndromy) by mohlo přinést příznivý dopad na přežívání nemocných.

Metody:

Zařazovací kritéria, získání dat, hodnocení neurologického stavu

Do sledování byli zařazeni všichni konsektivní pacienti od února 2002 do března 2009, kteří prodělali srdeční zástavu s kardiopulmonální resuscitací s úspěšným obnovením spontánní cirkulace (ROSC = return of spontaneous circulation), s trvajícím bezvědomím po ROSC a s nutností umělé plicní ventilace s intubací. Zahrnuti byli pacienti jak s nemocniční, tak i mimonemocniční zástavou a zařazení nebylo omezeno ani věkem, ani délkou resuscitace. Pacienti, kteří během resuscitace zemřeli, nebo nevyžadovali umělou plicní ventilaci s intubací, nebo se bezprostředně po resuscitaci probrali k vědomí, do analýzy zařazení nebyli. Dále nebyli zařazení pacienti, kteří byli v bezvědomí již před zástavou oběhu, nebo byli léčeni sedativy, nebo trpěli neléčitelným terminálním onemocněním. Pacienti byli léčeni podle dostupných doporučení pro léčbu srdeční zástavy a současných poznatků lékařské vědy (*Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care 2000*, Nolan 2005, Nolan 2008, Neumar 2008).

Shromažďování patientských dat bylo prováděno jako retrospektivní analýza patientských chorobopisů, od r. 2008 jsou pacienti sledováni prospektivně v registru resuscitovaných na pracovišti autora a projekt je schválen Etickou komisí VFN. Neurologický výsledek byl hodnocen standardně s použitím skórovacího systému „Pittsburgh Cerebral-Performance Category“, zkráceně CPC skóre, kdy stupeň 1 znamená dobrý stav, stupeň 2 střední neurologickou dysfunkci, stupeň 3 těžkou, stupeň 4 vegetativní stav a stupeň 5 smrt, viz. tabulka 2. Za příznivý neurologický výsledek se považuje stupeň 1 a 2, za nepříznivý stupně 3, 4, 5.

Tabulka 2: Pittsburgh Cerebral Performance Category skórovací systém. Upraveno podle(Jennett 1975, Jennett 1981 a Neumar 2008).

<p>CPC 1: Normální/dobry výkon mozku Pacient je při vědomí, čilý, schopen pracovat a vést normální život. Může mít lehké psychologické nebo neurologické deficity (např. mírnou dysfázii, nevýraznou hemiparézu nebo mírné abnormality mozkových nervů).</p>
<p>CPC 2: Střední mozková dysfunkce Pacient je při vědomí. Má dostatečnou mozkovou funkci pro časově omezenou práci v chráněném prostředí nebo schopnost vykonávat bez pomoci běžné aktivity denního života (např. oblékání, cestování hromadnými dopravními prostředky nebo příprava jídla). Může mít hemiplegii, křeče, ataxii, dysarthrii, dysfázii nebo trvalé změny paměti nebo mentální změny.</p>
<p>CPC 3: Těžká mozková dysfunkce Pacient je při vědomí. Je závislý na pomoci druhých při běžných denních aktivitách (v zařízení sociální péče nebo doma s neobyčejnou podporou rodiny). Má limitované poznávání. Toto zahrnuje široké spektrum mozkových abnormalit od těžkých paměťových změn nebo demence, nemožnost samostatné existence, paralýza, komunikace pouze podle očí, apod.</p>
<p>CPC 4: Kóma, vegetativní stav Pacient není při vědomí. Není si vědom okolí, nepoznává. Žádné slovní nebo psychologické interakce s okolím.</p>
<p>CPC 5: Smrt Potvrzená mozková smrt nebo smrt podle tradičních kritérií.</p>

Osud pacientů byl zjišťován i po přeložení, nebo propuštění, přeživší ambulantně kontrolováni a úmrtí bylo ověřeno v registru zemřelých. Neurologický stav nemocných byl případně zjišťován i od příbuzných zemřelých a od ošetřujících lékařů z oddělení, kam byli nemocní transportováni z pracoviště autora.

Indikace a provedení terapeutické mírné hypotermie (MH) po srdeční zástavě

Terapeutická mírná hypotermie byla indikována a provedena v souladu s doporučením Evropské rady pro resuscitaci i s dalšími doporučeními (Nolan 2005, Polderman 2008, Polderman 2009, Behringer 2008, Škulec, Bělohlávek 2007, Neumar 2008, Schneider 2009), a to u pacientů po nemocniční nebo mimonemocniční srdeční zástavě bez ohledu na iniciální rytmus (fibrilace komor/komorová tachykardie, asystolie nebo elektromechanická disociace) s úspěšným ROSC a s trvajícím bezvědomím po ROSC s nutností umělé plicní ventilace s intubací. Vlastní provedení terapeutické MH probíhá v několika fázích. První je ochlazovací fáze, během které je cílem co nejrychleji po ROSC dosáhnout cílové teploty 33°C. Poté následuje udržovací fáze MH, během které je tělesná teplota držena v rozmezí 32 - 34°C po dobu 24 hodin. Poté následuje fáze kontrolovaného spontánního ohřívání, kdy je pacient většinou ponechán bez ochlazování i ohřívání tak, aby došlo ke spontánnímu zvýšení teploty na $\geq 36^\circ\text{C}$. Ohřívání je řízeno tak, aby teplota nestoupala rychleji než o 1°C za hodinu a nemá vystoupat nad cílovou teplotu dříve než za 6 hodin. Překročení teploty nad 38°C je nežádoucí. Vlastní nastolení MH probíhá nejčastěji kombinací ochlazovacích technik, většinou podáním rychlého bolusu chladného krystaloidního roztoku o teplotě 4°C v

dávce až 30 ml/kg s ohledem na stav hemodynamiky a volémie a naložením ledových obkladů na pacienta a vložení pod něj. Je nutné chránit kůži před přímým kontaktem s ledem látkou, aby nedošlo k omrznutí. V ochlazovací fázi je pacientova teplota pečlivě monitorována, aby nedošlo ke snížení teploty pod 32°C. Mimo uvedených metod byly u některých pacientů použity i instrumentální metody ochlazení, jednak formou zábalových dek a s pomocí moderní metody intravaskulárního chlazení zavedením speciálního chladícího katétru do centrální žíly. Velmi účinnou metodou je také využití popsaného systému ECMO (obsahuje ohřívač/ochlazovač), který se tak dá využít jak pro náhradu cirkulačních a ventilačních funkcí, tak v jedné době k nastolení MH. Příklad typického pacienta indikovaného k MH ukazuje obr. 6.

Obr 6. Mírná hypotermie na katetrizačním sále.

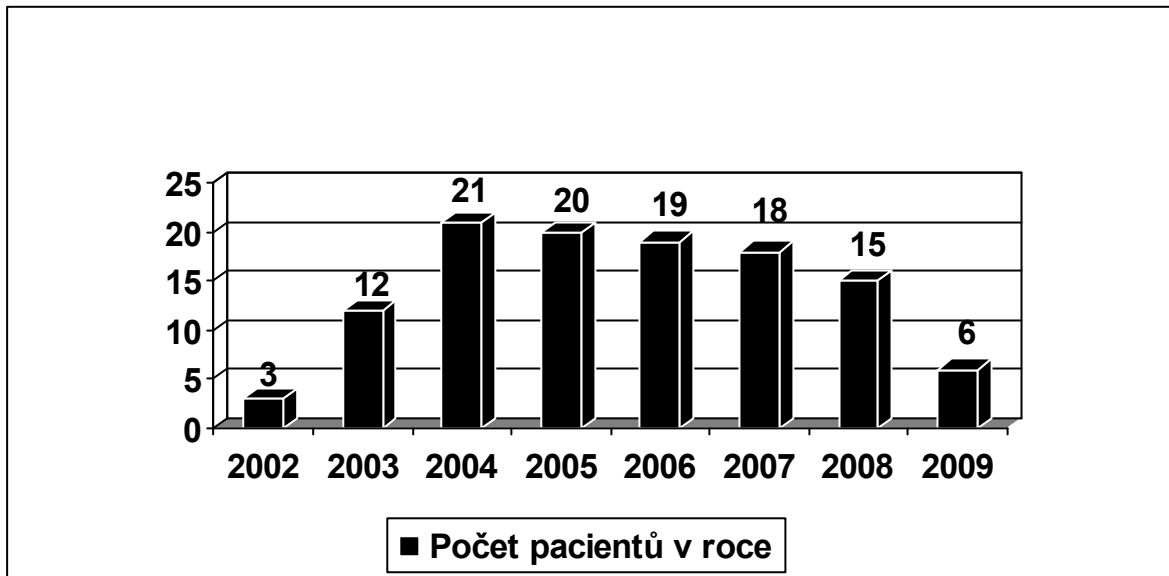
Příklad pacienta s akutním infarktem myokardu s ST elevacemi, který na katetrizačním sále bezprostředně po úspěšné kardiopulmonální resuscitaci mimo nemocnici podstupuje primární koronární intervenci a zároveň terapeutickou mírnou hypotermii kombinací intravenózního podání chladného roztoku a ledových zábalů.



Výsledky, soubor pacientů.

Na pracovišti autora bylo v uvedeném období ošetřeno celkem 114 nemocných po srdeční zástavě, kteří splňovali vstupní kritéria pro zařazení do studie. Počty ošetřených nemocných v jednotlivých letech ukazuje obr. 7.

Obrázek 7. Počty pacientů po kardiopulmonální resuscitaci zařazených do analýzy v jednotlivých letech.



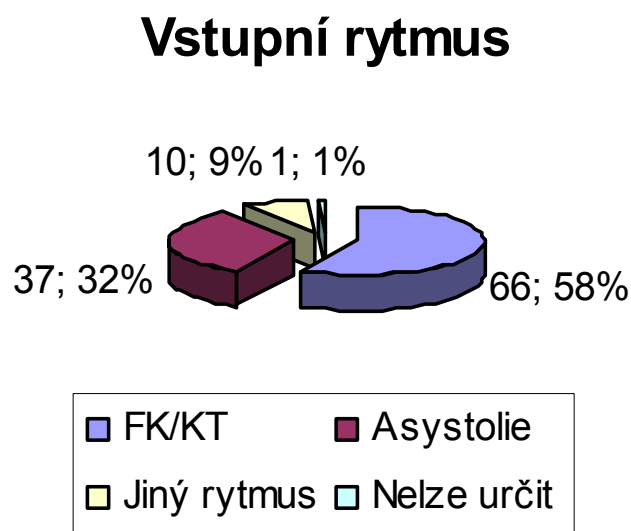
Průměrný věk v souboru činil $64,9 \pm 12,1$ (26-88) let, mužů bylo 74 (65 %). Z komorbidit byla nejčastější hypertenze u 76 (67 %), cukrovka u 45 (39 %), ICHS u 63 (55 %), chronické srdeční selhání u 28 (25 %) a chronické onemocnění plic u 27 (24 %). V 69 (60%) se jednalo o mimonemocniční srdeční zástavu, z toho 39 (56 %) nemocných bylo resuscitováno laicky a ve 45 případech (40 %) šlo o srdeční zástavu v nemocnici, viz. tabulka 3.

Tabulka 3. Typ zástavy, rozděleno na mimonemocniční s laickou a bez laické resuscitace a nemocniční.

Typ zástavy	Výskyt
Mimonemocniční	69 (60 %)
S laickou resuscitací	39 (56%)
Bez laické resuscitace	30 (44 %)
Nemocniční	45 (40 %)

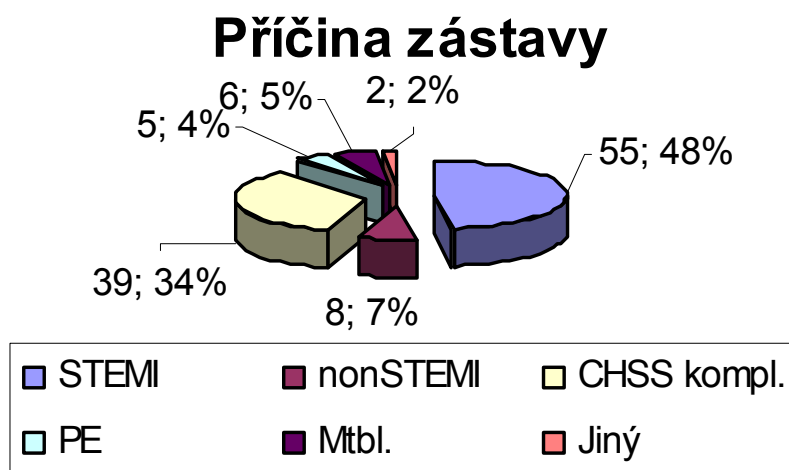
Celková průměrná doba srdeční zástavy do obnovení oběhu byla 19,5 minut s mediánem 15 minut, s velkým rozpletem hodnot, nejdelší doba resuscitace v souboru byla 120 minut. Mírná terapeutická hypotermie byla zahájena u 94 (82 %) nemocných, cílové teploty pod 34° C bylo dosaženo u 82 z nich (87 %) průměrně za 280 minut, pod 33° C pak u 66 (70 %) za 410 minut. U 22 nemocných musela být mírná hypotermie ukončena předčasně, nejčastěji pro hemodynamickou nestabilitu a arytmie. Další vstupní a procedurální charakteristiky jsou uvedeny na následujících obr. 8 a v tabulce 4.

Obrázek 8. První vstupní EKG rytmus u pacientů po srdeční zástavě. Nejčastěji se vyskytla fibrilace komor/komorová tachykardie.



Vysvětlivky: FK/KT: fibrilace komor/komorová tachykardie.

Obrázek 9. Etiologická příčina srdeční zástavy dle diagnózy.



Vysvětlivky: STEMI: akutní infarkt myokardu s ST elevacemi; nonSTEMI: akutní infarkt myokardu bez ST elevací; CHSS kompl.: komplikace chronického srdečního selhání; PE: plicní embolie; Mtbl.: metabolická příčina.

Tabulka 4: Vybrané charakteristiky souboru 114 resuscitovaných pacientů s dosažením ROSC.

Vstupní hemodynamické a laboratorní parametry		Některé procedurální charakteristiky	
			n (%)
Systolický tlak (mmHg)	122,9 ± 32,4	Kardiogenní šok	24 (21 %)
Diastolický tlak (mmHg)	62 ± 17	Nutnost IABK	14 (12 %)
Tepová frekvence (min ⁻¹)	94 ± 26	CRRT	18 (16 %)
Tělesná teplota (°C)	36,1 ± 1,1	Sepse	28 (25 %)
Troponin I ¹ (µg/l)	10,8 (0,02-389,2) medián: 0,48	Bronchopneumonie	31 (27 %)
Troponin I max. (µg/l)	73,6 (0,04- 1439) Medián: 4,7	SKG do 12 hodin	68 (60 %)
BNP ² (ng/l)	667 (13-4527) Medián: 204	PCI	49 (72 %)
Laktát (mmol/l)	5,3 ± 3,5 medián 4,1	MH zahájena	94 (82 %)
Arteriální pH	7,24 ± 0,15 (6,8 – 7,53)	TT pod 34°C	82 (87 %)
Leukocyty (10 ⁹ /l)	15,7 ± 6,3	Dosaženo za	280 minut (4,6 hod)
Trombocyty (10 ⁹ /l)	237 ± 95	TT pod 33°C	66 (70 %)
Trombocyty min. (10 ⁹ /l)	153 ± 71	Dosaženo za	410 minut (6,8 hod)

Kreatinin v séru (μmol/l)	168,7 ± 139,2 Medián: 127,0	TT přes 38°C po ukončení MH	29 (25 %)
Sodík v séru (mmol/l)	138,4 ± 5,4		
Draslík v séru (mmol/l)	4,2 ± 1,1		

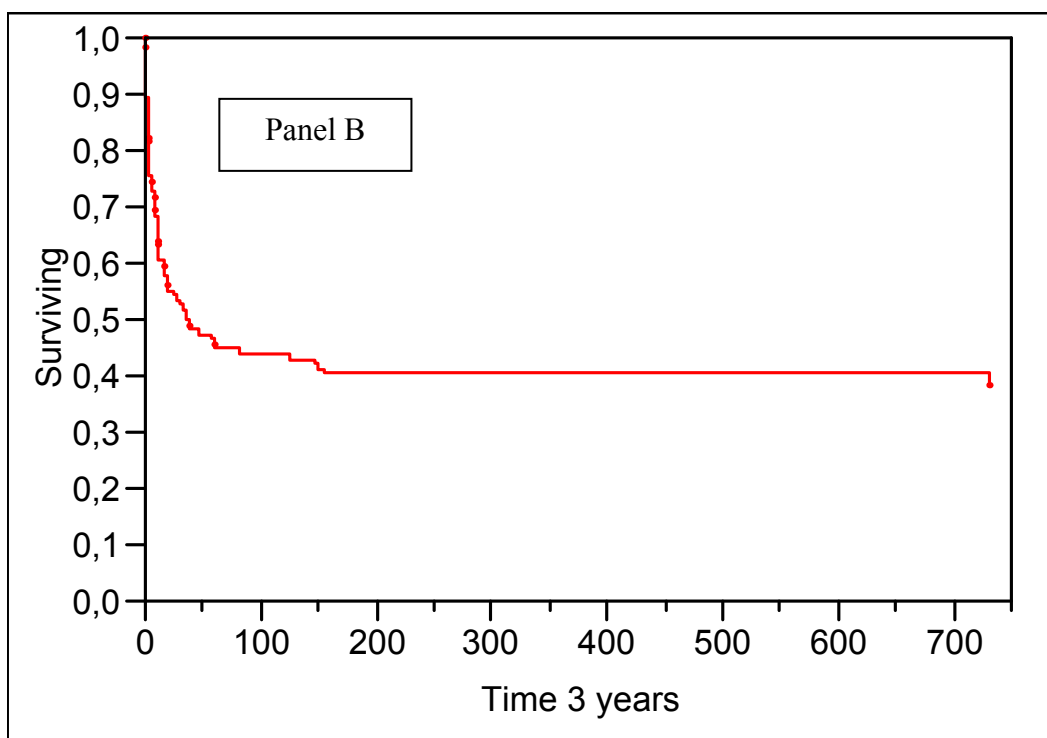
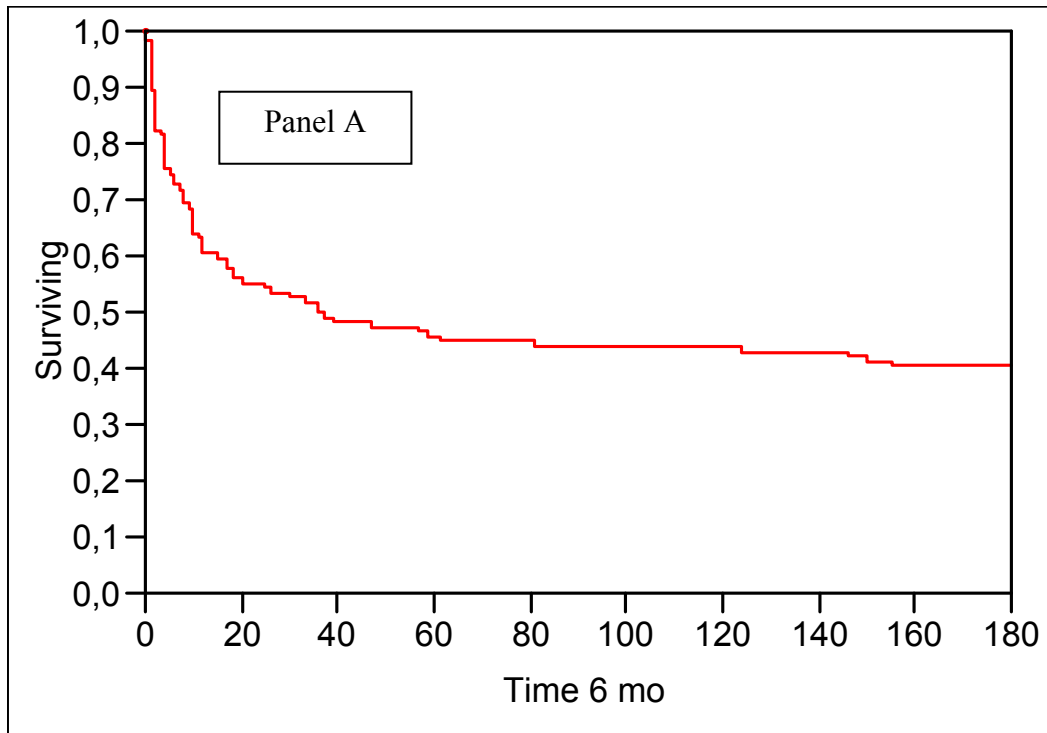
Vysvětlivky: Troponin I max.: maximální hodnota během 48 hodin po zástavě; Trombocyty min.: minimální hodnota během 48 hodin po zástavě; IABK: intraaortální balonková kontrapulzace; ¹ hodnota troponinu byla dostupná jen u 106 nemocných;

² BNP byl stanoven jen u 35 nemocných, vzhledem k tomu, že tato metoda byla dostupná až od r. 2006.

Většina pacientů potřebovala v prvních 48 hodinách katecholaminovou podporu (96 %), nejčastěji noradrenalin. Externí kardiostimulaci vyžadovalo 26 % nemocných. Elevace troponinu I nad normu při přijetí do nemocnice byla přítomna u 102 ze 106 vyšetřených (96 %) nemocných, průměrná vstupní hodnota pak činila 10,8 ug/l s mediánem 0,48 ug/l.

Mortalita v souboru: Celková hospitalizační mortalita souboru činí 60 %. Pacienti byli sledováni průměrně 14 měsíců, s maximem až 6 let. Přehled střednědobé i dlouhodobé mortality zobrazuje obr. 10 a tabulka 5.

Obrázek 10. Kaplan-Meierovy křivky půlročního (panel A) a tříletého (panel B) přežívání v souboru.



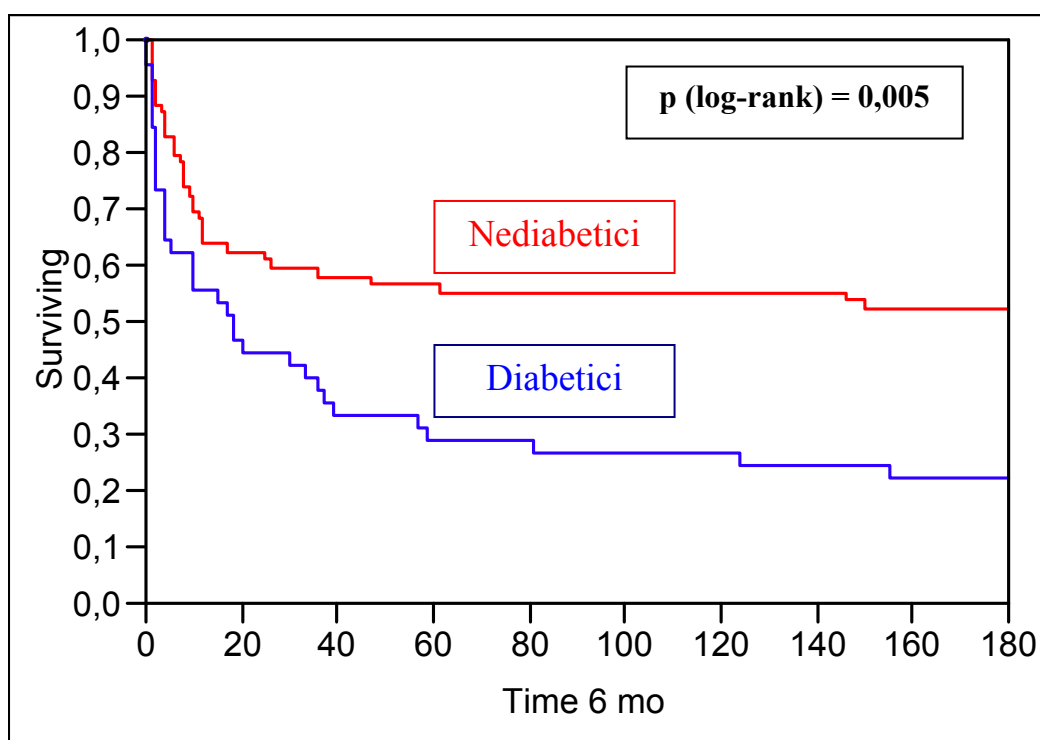
Je dobře patrné, že nejvyšší je časná mortalita do cca 30-40 dnů, poté klesá a pacienti přežívající půl roku po zástavě již mají další dlouhodobou prognózu velmi dobrou. Dlouhodobě tedy přežívá 40 % nemocných.

Tabulka 5. Vývoj mortality, resp. procento pacientů, kteří zemřou do daného časového období.

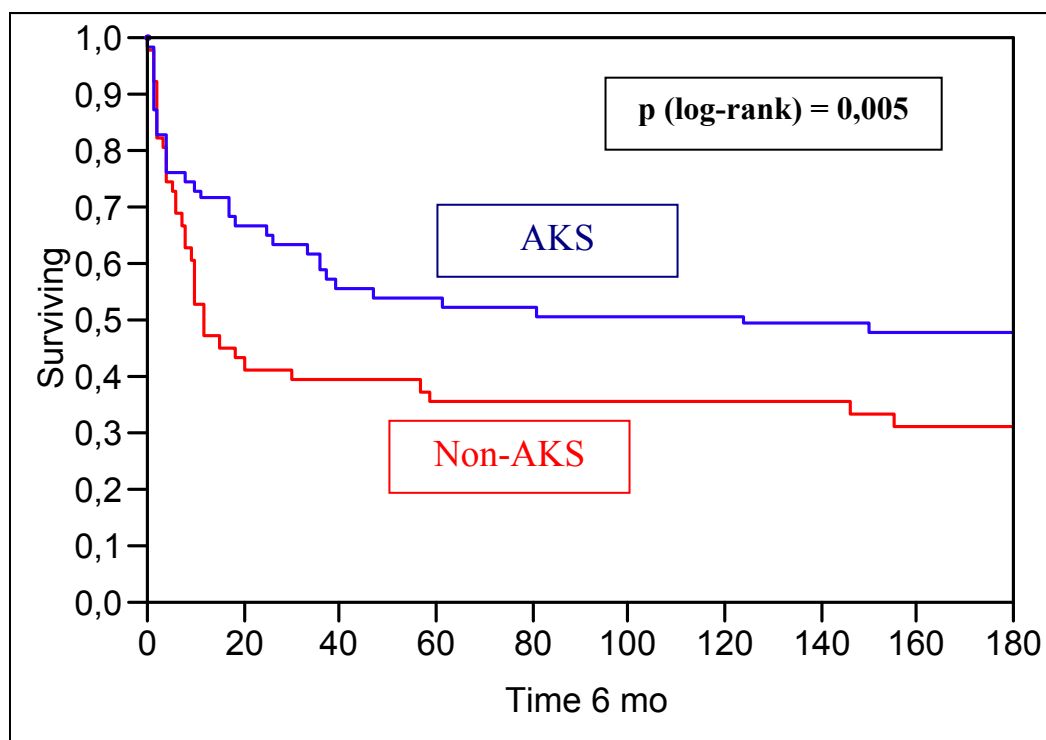
Mortalita				
14 denní	30 denní	6 měsíční	1 roční	2 roční
40 %	47 %	60 %	60 %	61 %

Následující grafy (obr. 11-13) zobrazují dlouhodobou prognózu v závislosti na přítomnosti diabetu mellitu, akutního koronárního syndromu (AKS) jako příčině srdeční zástavy, akutního infarktu s ST elevacemi (STEMI) a chronického srdečního selhání (CHSS). Je patrné, že diabetici přežívají statisticky významně hůře než nediabetici, naopak pacienti s AKS mají prognózu lepší. Půlroční přežívání diabetiků po zástavě oběhu činí jen 22 %, pacientů s AKS jako příčinou zástavy přežívá 47 %. U pacientů se STEMI jsme zaznamenali nevýznamný trend k lepšímu přežívání, naopak u pacientů s CHSS je přežívání nevýznamně horší.

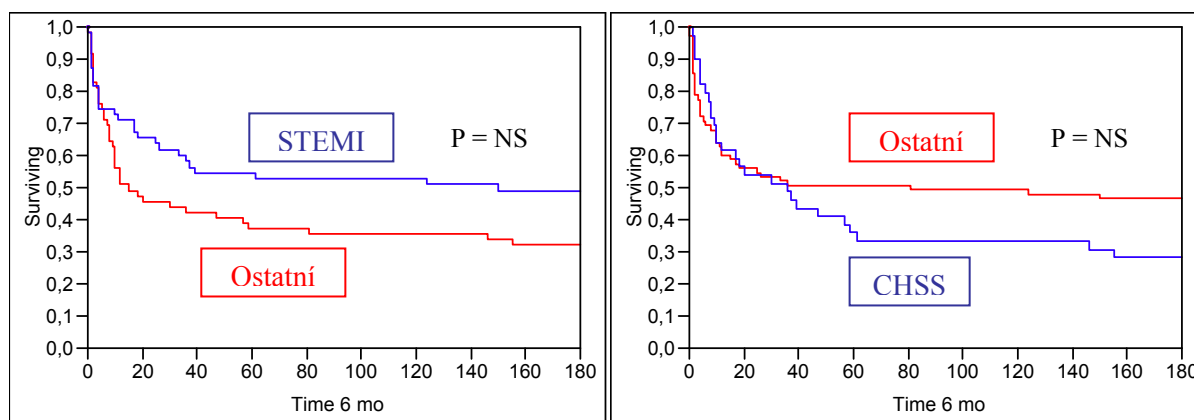
Obrázek 11. Půlroční přežívání rozděleno dle přítomnosti či nepřítomnosti diabetu mellitu.



Obrázek 12. Půlroční přežívání rozděleno dle příčiny zástavy, pacienti s akutním koronárním syndromem, vs. ostatní.



Obrázek 13. Závislost přežívání na přítomnosti komorbidit: akutního infarktu s ST elevacemi (STEMI) a chronického srdečního selhání (CHSS). Rozdíly nejsou statisticky významné, pouze jeví trend k lepšímu přežívání pacientů se STEMI a naopak horšímu u pacientů s CHSS.



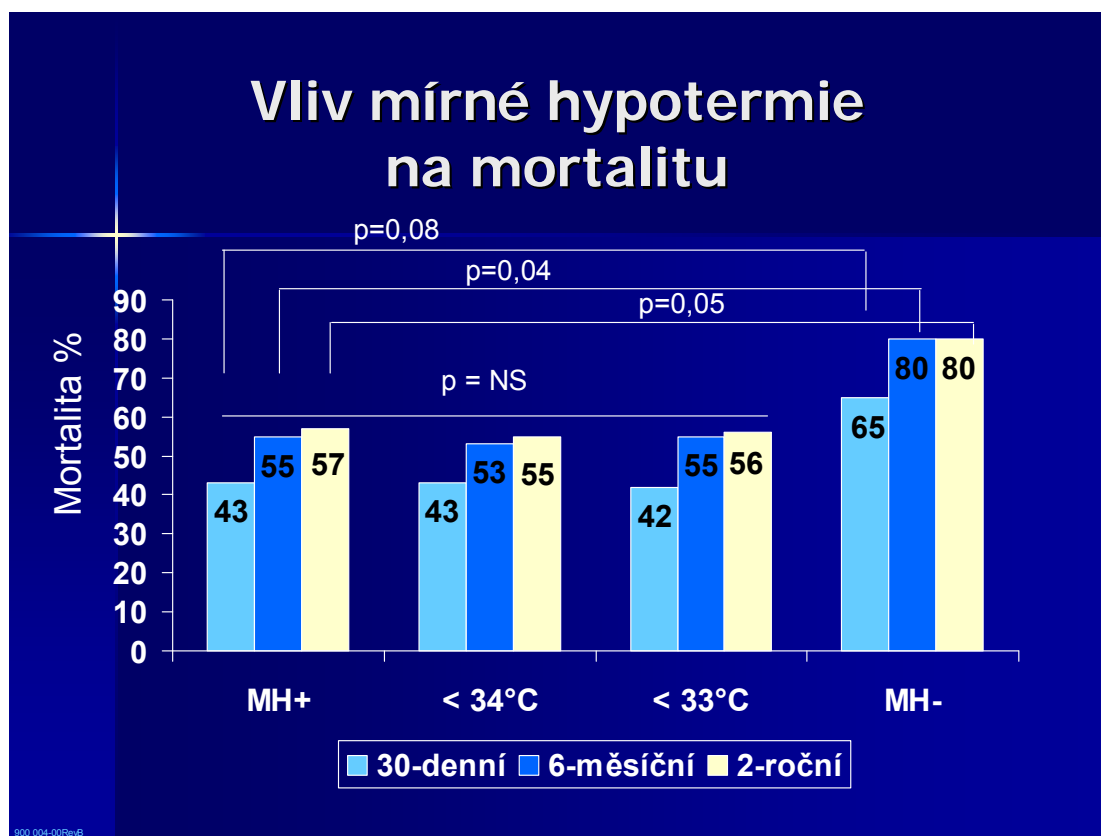
To, že vstupní stav reprezentovaný laboratorní hodnotou sérového laktátu při přijetí na jednotku intenzivní péče predikuje krátkodobou, ale i dlouhodobou mortalitu zobrazuje tabulka 6.

Tabulka 6. Vliv vstupní hladiny laktátu na krátkodobé a dlouhodobé přežití. Hladina laktátu uvedena v mmol/l, mortalita udána jako 30 denní (30 d), půlroční (6 m) a jednoletá (1 r).

Vstupní hladina laktátu a mortalita	Přeživší	Zemřelí	p
30 d	4,1 ± 0,4	6,7 ± 0,5	p < 0,0001
6 m	4,2 ± 0,5	6,1 ± 0,4	p = 0,002
1 r	4,2 ± 2,7	6,1 ± 3,7	p = 0,002

Následující obr. 14 zobrazuje vliv mírné hypotermie a dosažení cílových teplot na krátkodobou i dlouhodobou mortalitu. Je patrný statisticky významný příznivý vliv samotného zahájení MH na středně a dlouhodobou mortalitu, dosažení cílových teplot pod 34°C, resp. pod 33°C již dále příznivý vliv oproti pouhému zahájení MH nezvyšovalo.

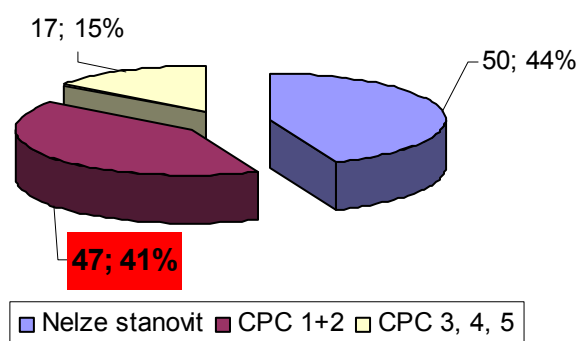
Obrázek 14. Vliv mírné hypotermie na mortalitu. Je patrný statisticky ještě nevýznamný trend ke zlepšení 30 denní mortality a statisticky významné zlepšení 6-měsíční a dvouleté mortality.



Vysvětlivky: MH+: pacienti léčeni mírnou hypotermií; MH-: pacienti neléčení mírnou hypotermií. < 34°C: Pacienti, u kterých se podařilo dosáhnout teploty pod 34°C; < 33°C: Pacienti, u kterých se podařilo dosáhnout teploty pod 33°C;

Neurologický výsledek: neurologický výsledek nebylo možno zhodnotit u 50 (43 %) nemocných, příznivého neurologického výsledku bylo dosaženo u 47 ze 64 hodnotitelných pacientů, což je 73 %, viz. obr. 15.

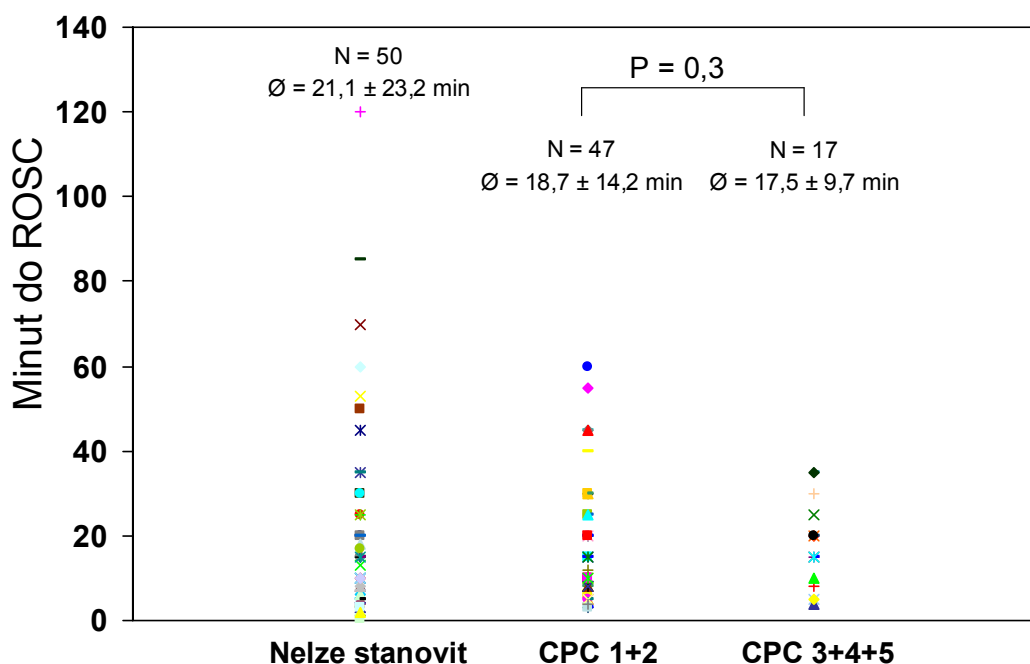
Obrázek 15. Celkový neurologický výsledek v souboru.



Vysvětlivky: CPC: cerebral performance category

Závislost neurologického výsledku na délce oběhové zástavy do ROSC zobrazuje obr. 16.

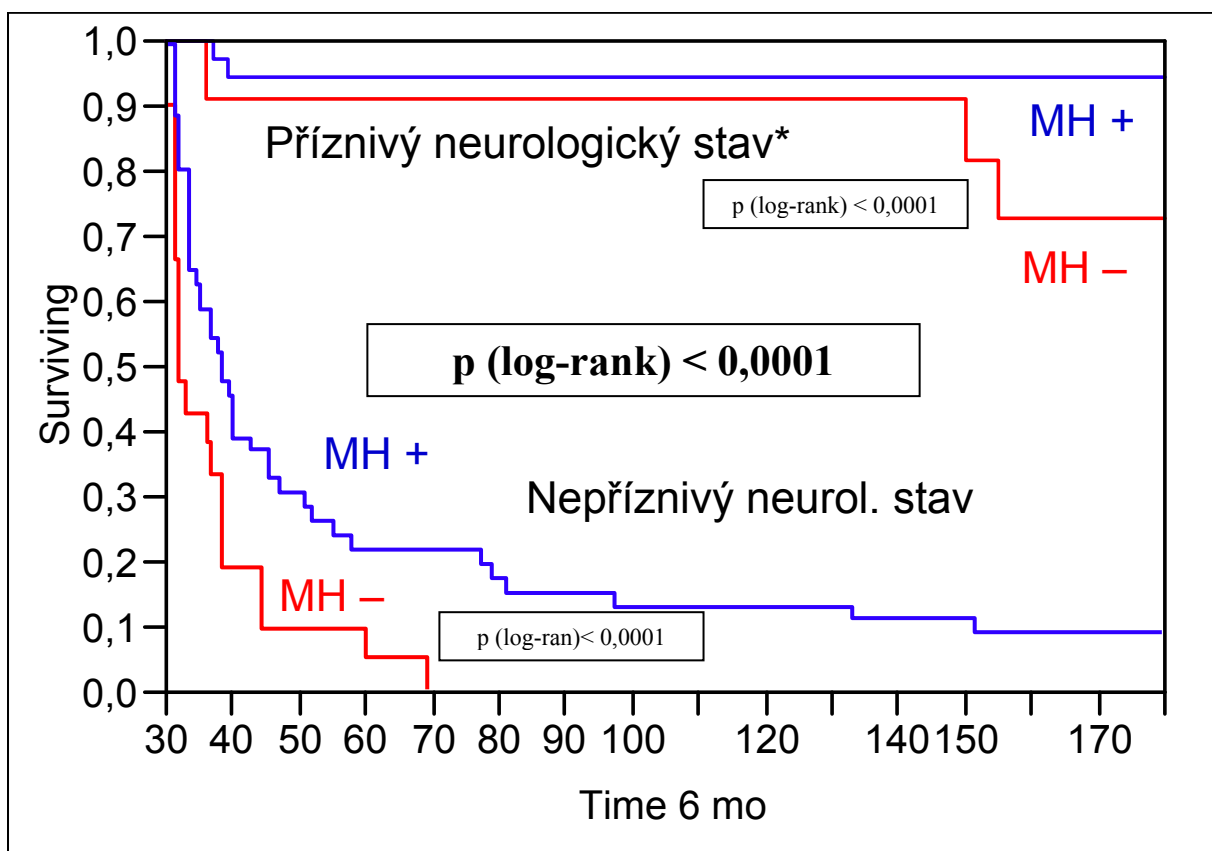
Obrázek 16. Neurologický outcome po srdeční zástavě s ohledem na dobu do ROSC. Barevné body představují časový interval do ROSC u jednotlivých pacientů. Doba se v jednotlivých skupinách významně statisticky neliší.



Je patrné, že při srovnání intervalů do ROSC ve všech třech skupinách, resp. jak ve skupině s příznivým výsledkem (CPC 1+2), tak ve skupinách s nepříznivým výsledkem (nelze + CPC 3, 4, 5), se průměrné doby neliší a že ve všech skupinách se vyskytují pacienti jak s krátkými, tak dlouhými zástavami.

Celkové přežívání s ohledem na neurologický výsledek zobrazuje obr. 17, je patrný příznivý vliv MH na přežití jak u pacientů s dobrým, tak nepříznivým neurologickým výsledkem.

Obrázek 17. Celkové přežívání v závislosti na neurologickém stavu a použití mírné hypotermie.



Vysvětlivky: MH+: pacienti léčeni mírnou hypotermií; MH-: pacienti neléčeni mírnou hypotermií. * $p < 0,0001$ jak pro srovnání příznivý vs. nepříznivý neurologický stav, tak pro použití vs. nepoužití mírné hypotermie v obou skupinách.

Pro zjištění vlivu jednotlivých charakteristik na neurologický výsledek byla provedena jednorozměrová analýza. Nižší věk, nepřítomnost diabetu, akutní koronární syndrom jako příčina zástavy, provedení selektivní koronarografie do 12 hodin, nepřítomnost mydriázy a vyšší vstupní

krevní tlak byli nezávislými předpovědními ukazateli příznivého neurologického výsledku, viz. tabulka 7.

Tabulka 7. Jednorozměrová analýza patientských charakteristik na neurologický výsledek

kdykoli během sledování. Statisticky významné rozdíly jsou označeny tučně.

	CPC 1+2	CPC 3, 4, 5 + nelze zjistit	p
Věk	58,4 ± 1,6	69,4 ± 1,3	p < 0,0001
Mužské pohlaví	47,3 % (n = 35)	52,7 % (n = 39)	p = 0,07
Diabetes mellitus	28,9 % (n=13)	71,1 % (n = 32)	p = 0,03
Hypertenze	38,2 % (n = 29)	61,8 % (n = 47)	p = NS
ICHS v anamnéze	34,9 % (n = 22)	65,1 % (n = 44)	p = NS
CHSS v anamnéze	39,3 % (n = 11)	60,7 % (n = 17)	p = NS
AKS při přijetí	52,4 % (n = 33)	47,6 % (n = 30)	p = 0,007
SKG do 12 hodin od přijetí	51,5 % (n = 35)	48,5 % (n = 33)	p = 0,006
Mydriáza při přijetí	23,3 % (n = 7)	76,7 % (n = 23)	p = 0,02
Systolický TK při přijetí	129,4 ± 4,7	118,3 ± 4,0	p = 0,04
Diastolický TK při přijetí	67,3 ± 2,5	58,2 ± 2,2	p = 0,004
Vstupní TT (°C)	36,2 ± 0,2	35,9 ± 0,1	p = 0,06
Laktát při přijetí	4,1 ± 2,5	6,2 ± 3,8	p = NS
Zahájení mírné hypotermie	42,6 % (n = 40)	57,5 % (n = 54)	p = NS
Celková doba do ROSC (min)	18,7 ± 14	20,2 ± 20	p = NS

Vysvětlivky: ICHS: ischemická choroba srdeční; CHSS: chronické srdeční selhání; CPC: Cerebral Performance Category; AKS: akutní koronární syndrom; SKG: selektivní koronarografie; ROSC: return of spontaneous circulation;

Diskuze.

Prezentovaný soubor ukazuje komplikovanost problematiky srdeční zástavy a dokazuje, že naše výsledky odpovídají podobným souborům ze zahraničí (Nolan 2005, Nolan 2008, Polderman 2009, Schneider 2009). Byli zařazeni pacienti i s velmi dlouhými časovými intervaly do obnovení oběhu, s průměrem kolem 20 minut, což odpovídá intervalům udávaným u dosud jediných provedených randomizovaných studií (Bernard 2002, HACA Study Group 2002). Délka srdeční zástavy, tedy délka „ischemické“ fáze z logiky procesu určuje finální přežití i neurologický výsledek. Nicméně, je zajímavé, že v našem souboru délka srdeční zástavy s neurologickým výsledkem nekorelovala (obr. 16) a jak ve skupině s dobrým, tak ve skupině s nepříznivým neurologickým výsledkem se vyskytovali pacienti s dlouhými zástavami i přes 30 minut a naopak i pacienti s krátkými zástavami kolem i pod 5 minut. Samotná délka srdeční zástavy tedy s prognózou pacienta nesouvisí a roli hrají i další mechanismy, především pak základní onemocnění, které k zástavě vedlo, kvalita prováděné

kardiopulmonální resuscitace a průběh poresuscitační fáze nemoci, včetně ischemicko-reperfučního poškození mozku, ale i ostatních orgánů. Hlavním cílem naší práce bylo ověřit vliv nově zavedené metody mírné hypotermie na přežívání a neurologický výsledek pacientů. U popsané kohorty pacientů je někdy obtížné, resp. eticky neúnosné zjistit neurologický stav a nemocní zůstanou po celou dobu své nemoci v bezvědomí, resp. v analgosedaci. Takových bylo celkem 44 %. Celkově se příznivý neurologický výsledek vyskytl u 47 ze 114 (41 %) nemocných. Pokud bychom hodnotili pacienty, u kterých byl neurologický stav ověřen, tak byl příznivý u 47 ze 64 (73 %) nemocných. V randomizované studii Bernarda a kol. byl příznivý neurologický výsledek zaznamenán celkově u 38 % nemocných, ve skupině pacientů léčených hypotermií pak u 49 %, v souboru HACA Study Group to bylo celkově u 47 % a ve skupině léčené hypotermií u 55 % nemocných. Nepodařilo se nám potvrdit hypotézu, že aplikace mírné hypotermie a dosažení cílových teplot povede ke zlepšení neurologického výsledku (tedy neuroprotektivní vliv mírné hypotermie). Tento výsledek může být způsoben více příčinami: 1/ studie není randomizovaná, 2/ na začátku sledování, kdy důkazy o prospěšnosti této metody ještě nebyly všeobecně uznávány a metoda nebyla inkorporována do doporučení, nebyla MH indikována u všech nemocných, 3/ pacienti se zjevně špatnou a naopak pacienti s velmi pravděpodobně dobrou prognózou dle vstupního stavu nebyli z rozhodnutí ošetřujícího lékaře indikováni k zahájení MH, 4/ časy do dosažení cílové teploty byly relativně dlouhé, 5/ na začátku sledování jsme nepoužívali kombinaci ochlazovacích metod, pacienti byli chlazeni jen ledovými zábaly, což je z hlediska dosažení cílové teploty méně účinný postup, 6/ u některých nemocných byla MH ukončena zbytečně předčasně při objevení se arytmií a hemodynamické nestability, které ale k základnímu onemocnění často patří, 7/ počet pacientů s nezjistitelným neurologickým výsledkem je relativně vysoký. Nezávislémi prediktory příznivého neurologického výsledku pak byly očekávané parametry: nižší věk, nepřítomnost diabetu, akutní koronární syndrom jako příčina zástavy, provedení selektivní koronarografie do 12 hodin, nepřítomnost mydriázy a vyšší vstupní krevní tlak. Relativně dobrá prognóza pacientů s AKS po srdeční zástavě tak opodstatňuje maximální snahu o koncentraci těchto nemocných do kardiocenter s možností a rutinním prováděním primární koronární intervence (viz. příznivý efekt provedení selektivní koronarografie do 12 hod po zástavě v tabulce 7) u pacientů po zástavě oběhu společně se současným zahájením MH ihned po převzetí pacienta a pokračováním během i po provedení katetrizačního výkonu.

Prokázali jsme statisticky významný příznivý vliv MH na přežívání nemocných po srdeční zástavě, tedy na ovlivnění ischemicko-reperfučních procesů v časném poresuscitačním období i v ostatních orgánech, a to jak ve skupině pacientů s příznivým, tak nepříznivým neurologickým výsledkem. Finální poškození mozku tak je určeno pravděpodobně ještě dalšími parametry a proměnnými, resp. tolerance mozku k ischemicko-reperfučnímu inzultu je nižší než u jiných orgánů. O které parametry a proměnné se jedná, bude skupina pod vedením autora studovat v prospektivní studii v rámci grantu České kardiologické společnosti na roky 2010 a 2011 („Sledování nemocných po náhlé zástavě

oběhu s ohledem na nutnost časného invazivního vyšetření a zahájení orgánové podpory, o který bylo letos zažádáno.

d. Role kontinuálních hemoelimačních metod v léčbě kardiaků s akutním selháním ledvin, časná a dlouhodobá mortalita, a její prediktory.

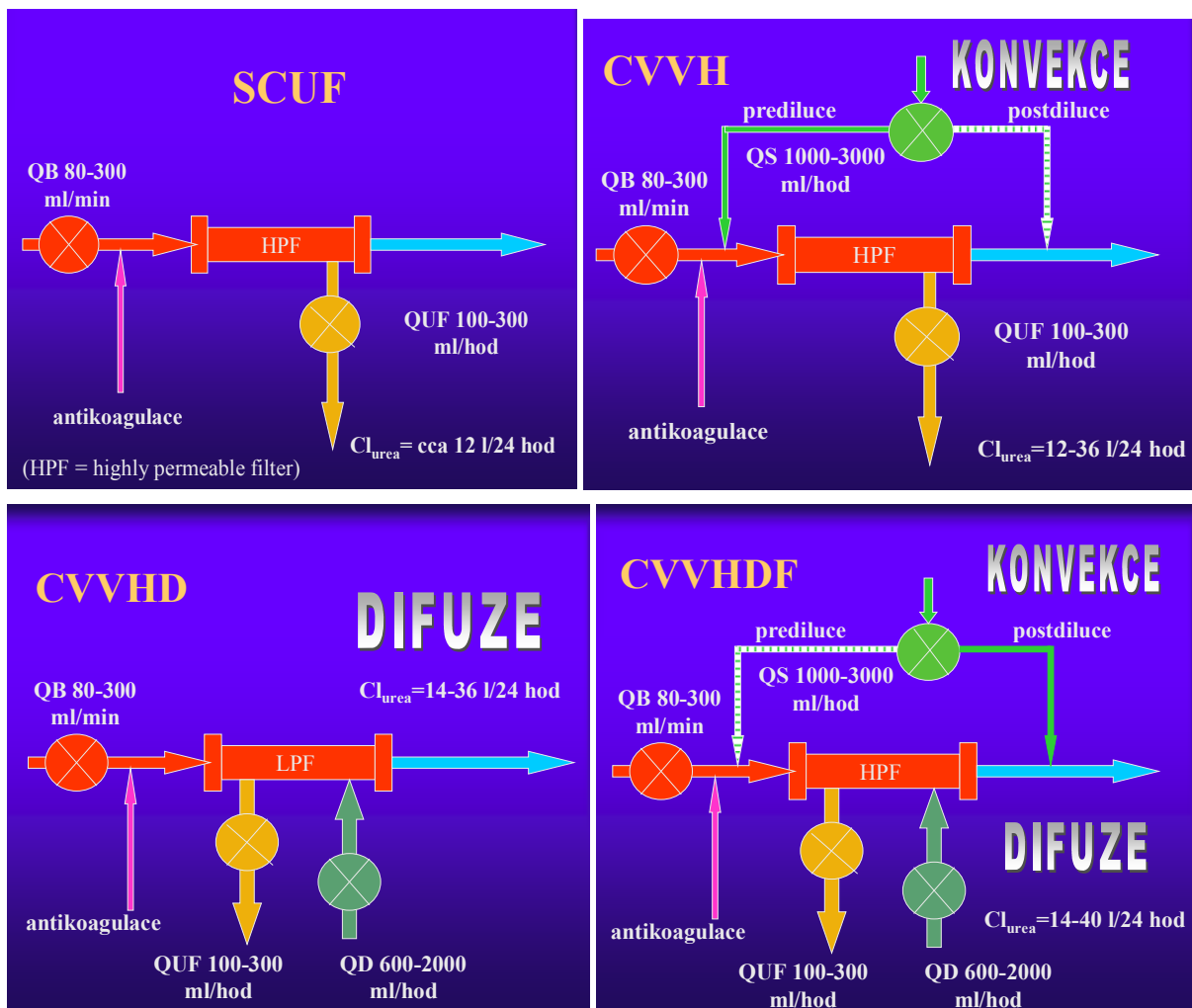
Cíle a hypotézy:

Cílem této části dizertační práce je popsat prognostické ukazatele, krátkodobou i dlouhodobou prognózu kardiaků s těžkým ASL s nutností kontinuálních hemoelimačních metod (CRRT – continuous renal replacement therapy) v podmínkách kardiologické jednotky intenzivní péče. Předpokládáme, že s ohledem na lepší prognózu kardiálních onemocnění než je prognóza sepse (nejčastější příčina ASL na všeobecné intenzivní péči, viz. Uchino 2005), bude i prognóza kardiaků s ASL s nutností CRRT příznivější. Stanovit prediktivní hodnotu skórovacího systému SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) u kardiaků s ASL a CRRT v den zahájení CRRT. Předpokládáme, že tento běžně používaný skórovací systém bude predikovat prognózu nemocných a to včetně podskupin kardiální a renální SOFA.

Metody:

CRRT: v průběhu let 2001 až 2002 byly postupně do rutinní praxe kardiologické jednotky intenzivní péče na pracovišti autora zavedeny pro léčbu akutního selhání ledvin kontinuální hemoelimační metody. Jedná se o mimotělní očišťovací metody používající k extrakorporálnímu očišťování krve vysokopermeabilní filtr a dle použité metody na principu konvekce a difuze odstraňují v krvi přítomné toxiny. Viz. obr. 18.

Obrázek 18. Schematické zobrazení jednotlivých metod při CRRT. SCUF – slow continuous ultrafiltration, pomalá kontinuální ultrafiltrace se již příliš nepoužívá, k provedení je třeba jen krevní a ultrafiltrační pumpa, metoda je indikována jen v případě hypervolémie k odstranění nadbytečného množství tekutiny. Její očišťovací schopnost vyjádřená pomocí clearance urey je nízká. CVVH – continuous veno-venous hemofiltration, kontinuální veno-venózní hemofiltrace pracuje na principu konvekce, tj. strhávání molekul s proudem tekutiny (hemofiltračního roztoku) přes membránu hemofiltru. Metoda je vysoce účinná k odstraňování i vysokomolekulární látek a používá se buď v podobě pre- nebo postdiluční. CVVHD – continuous veno-venous hemodialysis, kontinuální veno-venózní hemodialýza pracuje na principu klasické protiproudové difúzní výměny látek podle koncentračního gradientu a má velmi dobrou účinnost pro odstranění malých, uremických toxinů. CVVHDF – continuous veno-venous hemodiafiltration je kombinací metod CVVHD a CVVH v postdiluční podobě.



Výhodou kontinuálních metod, oproti klasickým, intermitentním, je pomalý, šetrný, a tak hemodynamicky dobře tolerovaný průběh ošetření. Po napojení nemocného přes zavedenou speciální dialyzační kanylu se dle stavu zvolí jedno z níže zmíněných typů ošetření a po spuštění mimotělního oběhu je pacient standardně monitorován a ošetřován jak je u nemocných s orgánovými selháními běžné (Pannu 2008) a obr 19. Pokud není kontraindikace, tak jsou pacienti během CRRT antikoagulováni.

Obrázek 19. 53-letý pacient v multiorgánovém selhání v kardiogenním šoku a v plicním edému na umělé plicní ventilaci s mechanickou podporou intraaortální balónkovou kontrapulzací při akutní ruptuře anterolaterálního papilárního svalu s těžkou akutní mitrální regurgitací při akutním infarktu myokardu přední stěny. Pacient byl během 3 dnů ustabilizován s použitím uvedených orgánových podpor a následně úspěšně odoperován, byla provedena náhrada mitrální chlopně mechanickou protézou. Jde o prvního pacienta, který byl metodou CRRT na pracovišti autora ošetřen.



Sledovaný soubor: od 20.10.2001 jsou shromažďována data od všech nemocných vyžadujících CRRT. Celkem bylo do 7.4.2009 ošetřeno 122 konsektivních nemocných, kteří tvoří studovaný soubor, jedná se o retrospektivní analýzu dat s použitím patientských záznamů. Pacienti byli sledováni průměrně 365 dní (1 den až 2,4 roku) s mediánem 28 dní. Úmrtí pacientů bylo ověřeno v registru

zemřelých. Výpočet SOFA skóre v den zahájení CRRT byl prováděn standardním způsobem (Ferreira 2001, <http://www.sfar.org/scores2/sofa2.html>).

Výsledky:

Charakteristika pacientů: Průměrný věk v souboru činil $65,5 \pm 9,9$ let, mužů bylo 71 (58 %), další charakteristiky viz. tabulka 8.

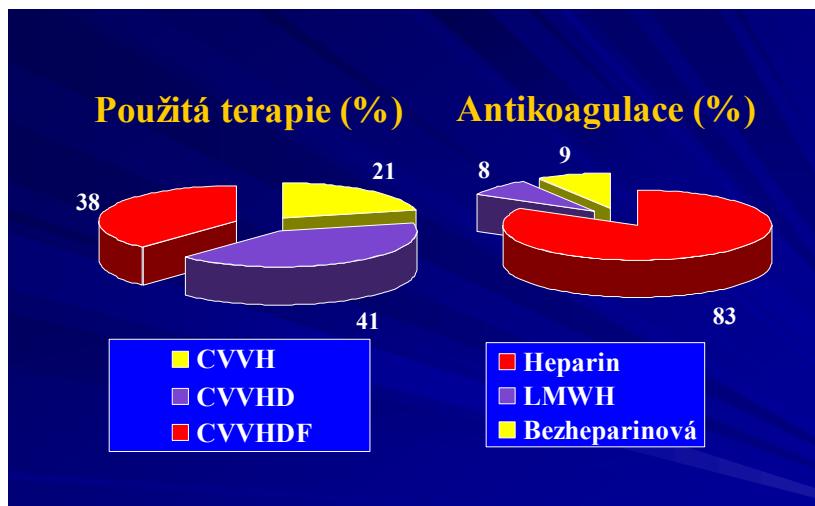
Tabulka 8. Klinické charakteristiky 122 konsekutivních pacientů s ASL ošetřených CRRT.

	N (%)		N (%)
AIM	36 (29 %)	Umělá plicní ventilace	62 (51 %)
z toho STEMI	15 (42 %)	Neinvazivní umělá plicní ventilace	20 (16 %)
Srdeční selhání	64 (52 %)	Katecholaminy	82 (67 %)
Po KPR	26 (21 %)	Sepse	39 (32 %)
Kardiochirurgický pacient	11 (9 %)	Hosp. na intenzivní péči > 5 dní	87 (71%)
Plicní hypertenze	16 (13 %)	SOFA skóre celkem	$8,89 \pm 3,91$
CHRI před CRRT	52 (43 %)	SOFA cardiac	$2,40 \pm 1,67$
HD před CRRT	20 (16 %)	SOFA renal	$2,72 \pm 0,92$
EF LK	43 ± 16 %	SOFA ≥ 13	21 (17 %)

Vysvětlivky: AIM: akutní infarkt myokardu; STEMI: akutní infarkt myokardu s ST elevacemi; KPCR: kardiopulmonární resuscitace; SOFA skóre – Sequential Organ Failure Assessment, skórovací systém jednoduché laboratorní a klinické parametry k určení přítomnosti a stupně orgánových selhání. Celkový stupeň SOFA koreluje s prognózou kriticky nemocných.

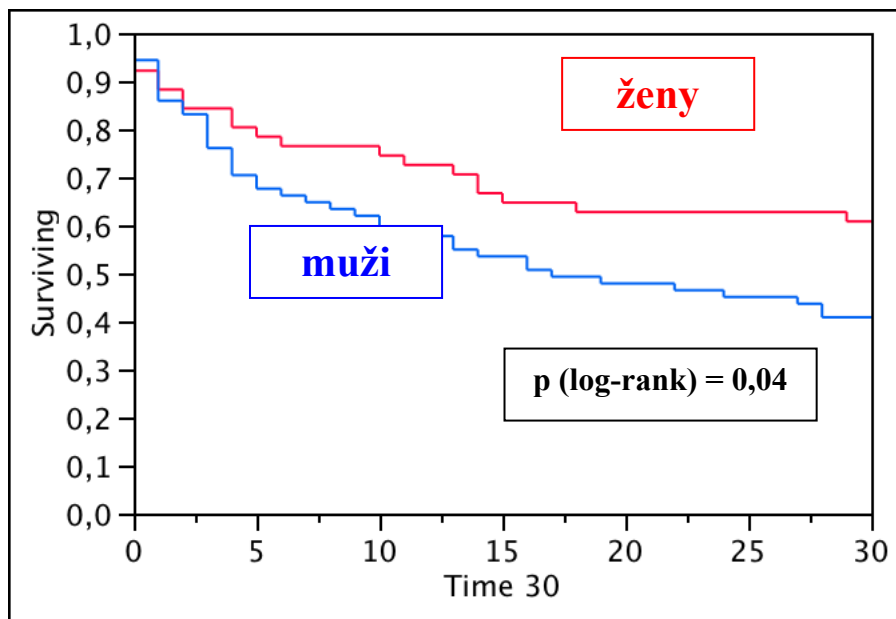
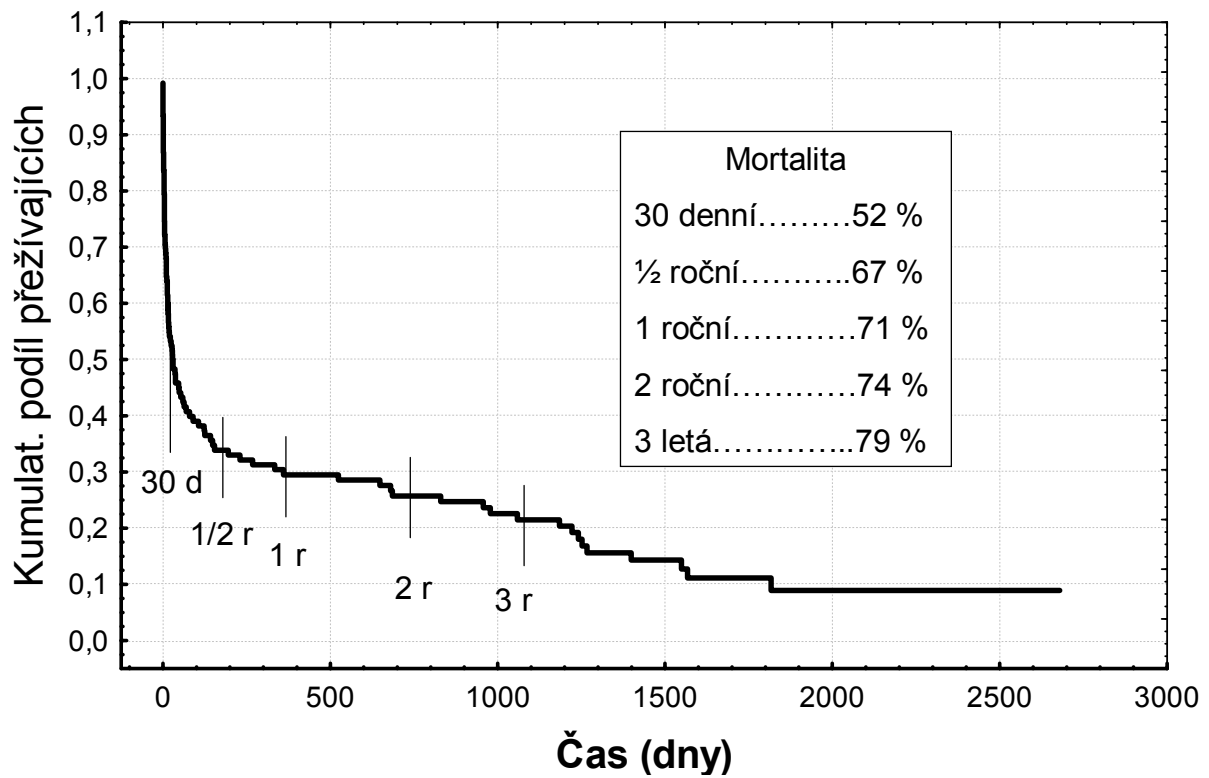
Renální charakteristiky: Průměrná hodnota sérového kreatininu při připojení na CRRT činila 386 ± 218 $\mu\text{mol/l}$, medián 335 $\mu\text{mol/l}$, oligoanurických (tj. diuréza < 20 ml/hod) bylo před připojením 53 (43 %), průměrná diuréza činila při připojení 75 ml/hod. Pacienti byli napojováni průměrně v průběhu třetího dne na intenzivní péči, celkový počet připojení na jednoho pacienta byl $2,1 \pm 1,6$ s mediánem jednoho připojení a celková průměrná doba ošetření činila 57 hodin s rozptylem 10 minut až 471 hodin. Průměrná ejekční frakce levé komory ošetřovaných pacientů byla 43 ± 16 %. Použití jednotlivých metod CRRT a použitou antikoagulaci zobrazuje obr. 20.

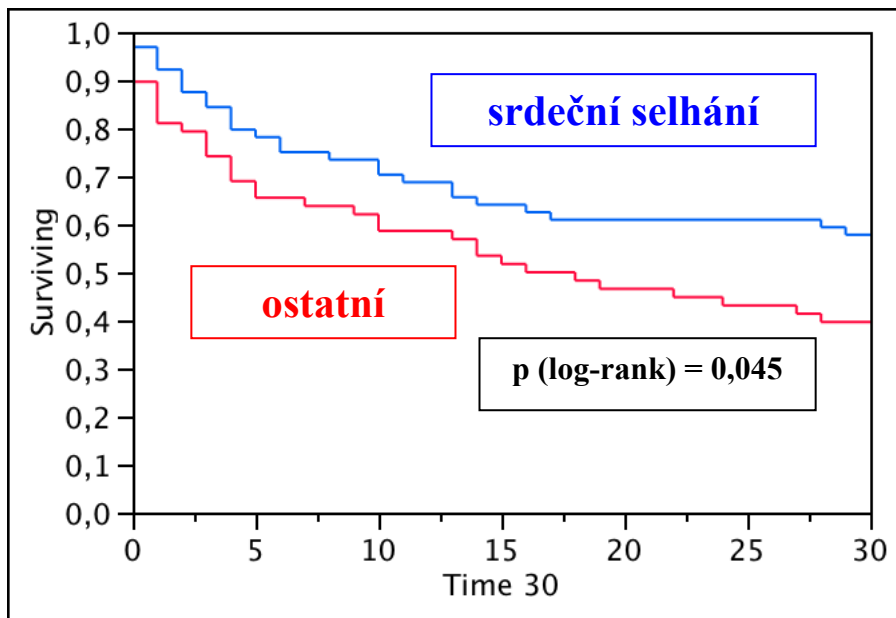
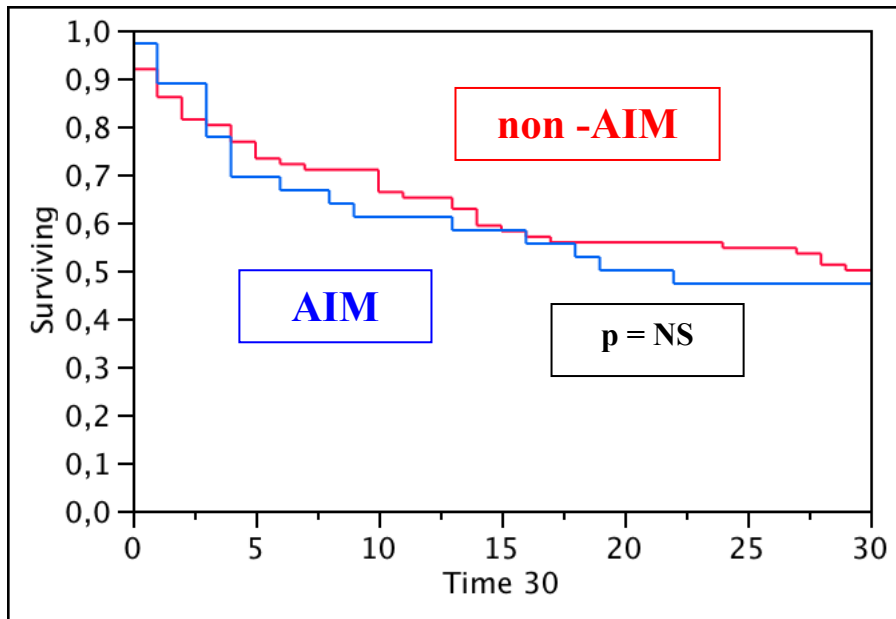
Obrázek 20. Zastoupení jednotlivých typů léčby a použité antikoagulace v souboru.

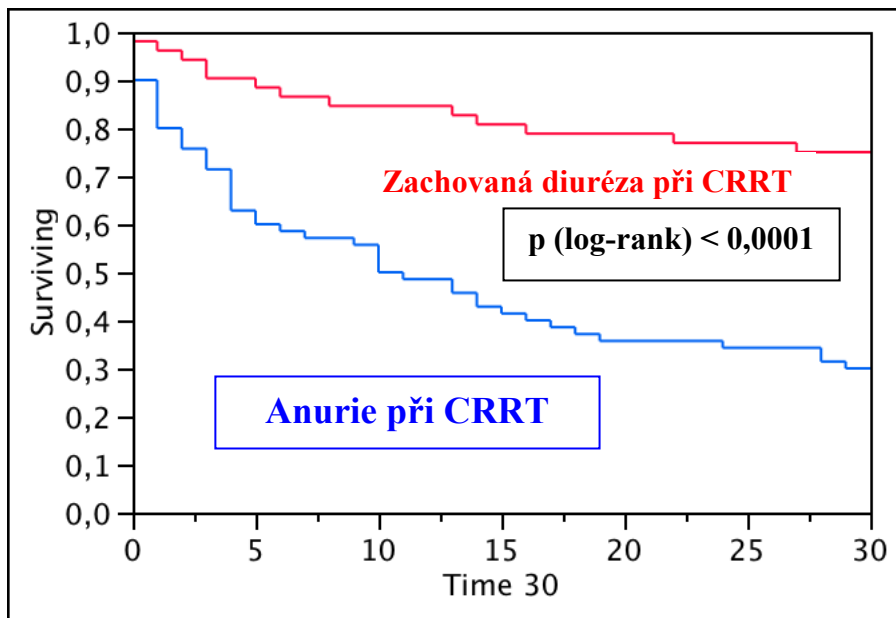
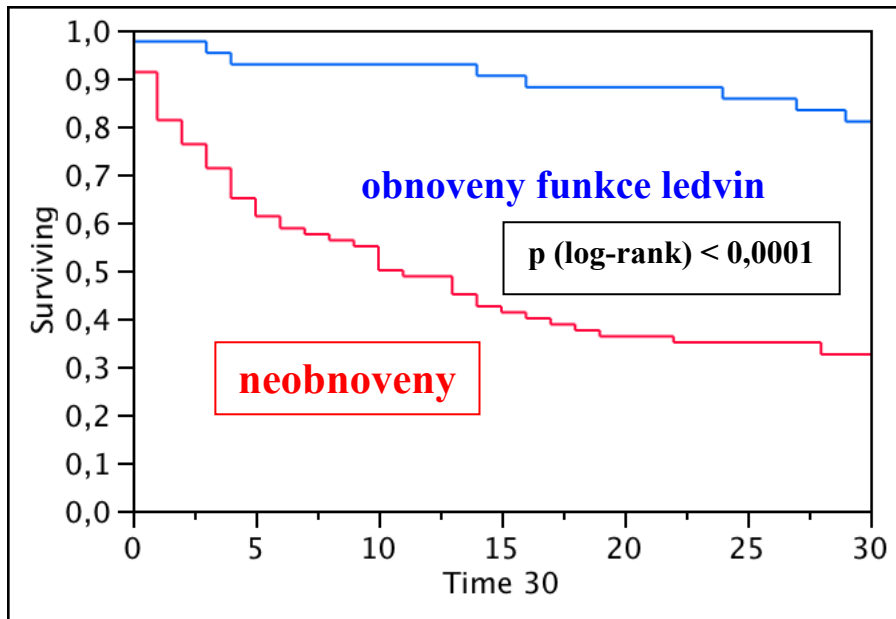


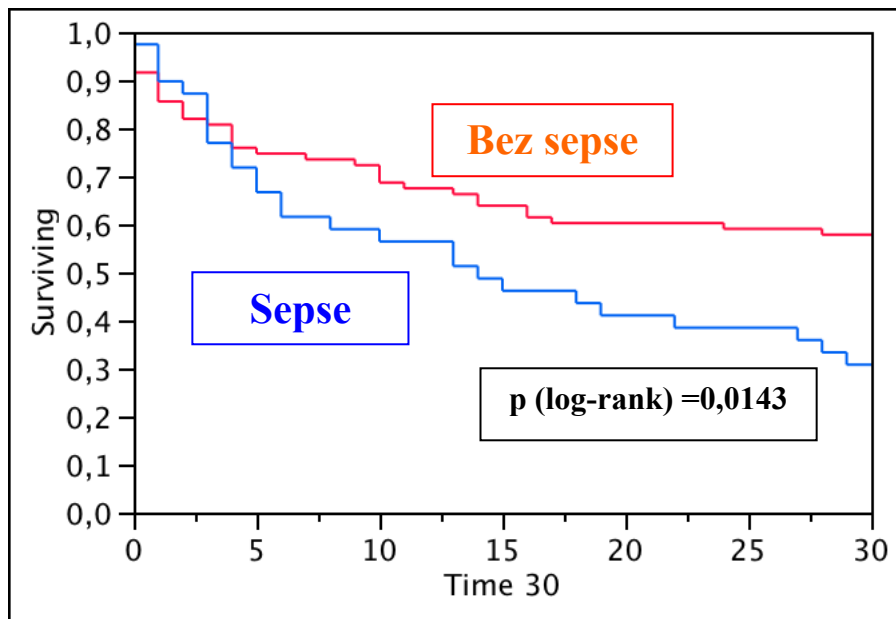
Přežívání pacientů: Mortalita na jednotce intenzivní péče činila 42 % (n = 51), dlouhodobou mortalitu a 30-denní přežívání pacientů podle jednotlivých podskupin zobrazuje obr 21.

Obrázek 21. Kaplan – Meierovy křivky přežívání v celém souboru a dle jednotlivých podskupin.









Některé další ukazatele a jejich vliv na krátkodobou mortalitu je hodnocen jednorozměrnou analýzou, viz. tabulka 9.

Tabulka 9: Jednorozměrná analýzy prediktorů krátkodobé mortality na intenzivní péči, statisticky významné rozdíly jsou vyznačeny tučně.

	Přežili	Zemřeli	p
Věk (let)	63,7 ± 13,5	68,1 ± 12,6	p = NS
Mužské pohlaví	54,9 % (n = 39)	45,1 % (n = 32)	p = NS
Diabetes mellitus	63,6 % (n = 49)	36,4 % (n = 28)	p = NS
ICHS	64,6 % (n = 42)	35,4 % (n = 23)	p = NS
CHRI před CRRT	53,8 % (n = 28)	46,2 % (n = 24)	p = NS
IHD před CRRT	90,0 % (n = 18)	10,0 % (n = 2)	p = 0,0007
Srdeční selhání	67,2 % (n = 43)	32,8 % (n = 21)	p = 0,034
Kardiogenní šok	37,9 % (n = 11)	62,1 % (n = 18)	p = 0,0116
Umělá plicní ventilace	35,5 % (n = 22)	64,5 % (n = 40)	p < 0,0001
Katecholaminy	42,7 % (n = 35)	57,3 % (n=47)	p < 0,0001
Sepse	41,0 % (n = 16)	59,0 % (n = 23)	p = 0,008
Kreatinin v séru při zahájení CRRT (μmol/l)	438,0 ± 244,7	314,6 ± 151,8	p = 0,0009
Diuréza před zahájením CRRT (ml/hod)	85,0 ± 12,7	61,7 ± 10,7	p = 0,09
Celkem hodin na CRRT	49,7 ± 7,3	67,2 ± 12,5	p = NS
Anurie při CRRT	41,4 % (n = 29)	58,6 % (n = 41)	p < 0,0001
Obnovení renálních funkcí	95,2 % (n = 40)	4,8 % (n = 2)	p < 0,0001
Kreatinin > 200 μmol/l	93,1 % (n = 27)	6,9 % (n = 2)	p < 0,0001
Kreatinin ≤ 200 μmol/l	100 % (n = 13)	0	p < 0,0001
SOFA celkově	7,0 ± 3,5	11,2 ± 3,0	p < 0,0001
SOFA cardiac	1,6 ± 0,2	3,4 ± 0,2	p < 0,0001
SOFA renal	2,92 ± 0,8	2,5 ± 1,0	p = NS

Vysvětlivky: ICHS: ischemická choroba srdeční; CHRI: chronická renální insuficience; CRRT – kontinuální hemoeliminační metody; IHD: intermitentní hemodialýza; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment;

Tabulka ukazuje, že krátkodobá mortalita pacientů s ASL s nutností CRRT na intenzivní péči je statisticky významně vyšší u pacientů s kardiogenním šokem, na umělé plicní ventilaci, s katecholaminovou podporou, se sepsí, s nižším kreatininem, kteří jsou během CRRT

anuričtí a kterým se neobnoví renální funkce. Velmi významně rovněž koreluje prognóza se stupněm a počtem orgánových selhání hodnocených dle celkového SOFA i dle kardiálního SOFA. Statisticky významný prognostický význam byl při jednorozměrné analýze 1 ročního přežívání zachován u celkové i cardiac SOFA, pro anurii při CRRT, pro obnovení renálních funkcí a pro umělou plicní ventilaci a katecholaminy (data neuvedena).

Ve vícerozměrné analýze byly nezávislými prognostickými prediktory krátkodobé 30 denní mortality pacientů s ASL s nutností CRRT: mužské pohlaví, kardiogenní šok, katecholaminy, anúrie při CRRT a naopak, obnovení renálních funkcí bylo nezávislým prediktorem krátkodobého přežití, viz. tabulka 10.

Tabulka 10. Vícerozměrová analýza faktorů ovlivňujících krátkodobou 30 denní mortalitu.

Parametr	OR	95 % CI	p
Mužské pohlaví	2,9347	1,0822-7,9582	p = 0,03441
Kardiogenní šok	3,1312	0,8767-11,1835	p = 0,07886
Katecholaminy	3,9412	1,3549-11,4647	p = 0,01182
Anúrie při CRRT	4,7772	1,8017-12,6665	P = 0,00167
Obnovení renálních funkcí	0,1114	0,0375-0,3307	P = 0,00007713

Vysvětlivky: OR: odds ratio, CI: confidence interval

Diskuze.

Mortalita pacientů s orgánovými selháními na jednotkách intenzivní péče je vysoká. V případě kombinace kardiovaskulárního a renálního selhání dosahuje téměř 64 %, renálního a respiračního 31 %, samotného renálního 23 %, renálního a neurologického 22 %, renálního a koagulačního do 10% (de Mendonca 2000). V největší multicentrické observační studii akutního selhání ledvin na JIP byla incidence ASL 5,7 % s hospitalizační mortalitou 60 %, nejčastější příčinou ASL byl septický šok (47,6 %), kardiogenní šok asi v 25 % (Uchino 2005). Dlouhodobé přežívání nemocných po ASL s nutností CRRT v literatuře není dosud příliš popsáno, zvláště pak ne u kardiaků. V našem souboru jsme za dobu pobytu na jednotce intenzivní péče zaznamenali sice příznivou, 42 % mortalitu, ale s delším časem mortalita prudce stoupala, 30 denní přesáhla již 50 %, 6 měsíční dosáhla téměř 70 % a 3 léta téměř 80 %. Dlouhodobé přežití pacientů, kteří prodělají akutní selhání ledvin s nutností CRRT je tedy

velmi neuspokojivé. V případě našeho souboru se jednalo o kohortu kriticky nemocných s apriori špatnou prognózou, přes 50 % bylo na umělé plicní ventilaci, téměř 70 % vyžadovalo katecholaminovou podporu, třetina rozvinula sepsi, 52 % mělo srdeční selhání, 43 % vstupovalo do kritického onemocnění s chronickou renální insuficiencí a průměrné SOFA skóre dosahovalo 9 bodů. Téměř 20 % pacientů mělo $\text{SOFA} \geq 13$, což je hodnota, která pokud je u kriticky nemocného přítomna v kterýkoli den z prvních pěti po přijetí, tak předpovídá u pacientů starších 60 let téměř 100 % mortalitu (Nfor 2006). Mimo mužského pohlaví (OR 1,07) nepředpovídaly v našem souboru prognózu ostatní vstupní charakteristiky ani příčina ASL (viz. obr. 21), ale naopak silnými prediktory prognózy byly procedurální charakteristiky související jednak s funkcí ledvin, tj. trvající anurie během CRRT (OR 4,77 !!!) a obnovení (OR 0,11), resp. neobnovení renálních funkcí během a po CRRT, jednak s hemodynamickým stavem – přítomnost kardiogenního šoku (OR 3,13) a nutnost katecholaminové podpory (OR 3,94!!!). Podobně statisticky vysoce významný rozdíl byl identifikován pro celkové ($11,2 \pm 3,0$ vs. $7,0 \pm 3,5$, $p < 0,0001$) a kardiální SOFA ($3,4 \pm 0,2$ vs. $1,6 \pm 0,2$, $p < 0,0001$). Tento fakt potvrzuje klíčovou roli hemodynamického stavu na prognóze kriticky nemocného, a to i s ohledem na lepší přežívání pacientů se srdečním selháním, viz. obr. 21. Nejčastěji se jednalo o dekompenzaci CHSS a je nasnadě spekulovat, že prognóza těchto dobře léčitelných pacientů je lepší než v případě rozvoje kardiogenního šoku. Je zajímavé, že naopak renální funkce jako takové, tj. stav funkce ledvin ve chvíli připojení na CRRT prognózu nijak nepředpovídá, viz. diuréza před CRRT u zemřelých vs. přežívajících ($61,7 \pm 10,7$ vs. $85,0 \pm 12,7$, $p = \text{NS}$) a renální SOFA ($2,5 \pm 1,0$ vs. $2,92 \pm 0,8$, $p = \text{NS}$). Dokonce se zdá, jako by zemřelí měli v době připojení na CRRT lepší renální funkce (SOFA renal je nižší), což je ale ovlivněno faktem, že ve skupině přeživších se vyskytli nemocní z chronického dialyzačního programu, kteří mají chronicky, a tedy v našem případě vstupně, vyšší hodnoty sérového kreatininu použitého ke stanovení renálního SOFA. Mimo uvedeného je významným negativním prognostickým markerem u pacientů s ASL na CRRT ještě sepse (59 % vs. 41 %, $p = 0,008$), jako obecný negativní prognostický marker ASL (Uchino 2005, Metnitz 2002, Schwartz 2005).

Závěr: Pacienti s ASL s nutností CRRT vyžadující kardiologickou intenzivní péči mají sice přijatelnou krátkodobou mortalitu během svého pobytu na JIP (42 %), ale jejich dlouhodobá prognóza je špatná. Nezávislými prediktory prognózy pacientů s ASL na CRRT jsou mužské pohlaví, kardiogenní šok, katecholaminy, anurie při CRRT a obnovení, resp. neobnovení renálních funkcí. Skórování v době připojení na CRRT predikuje další vývoj, především s ohledem na hemodynamický stav. Potvrdili jsme tak naši počáteční hypotézu o

prognostickém významu skórovacího systému SOFA na predikci krátkodobé i dlouhodobé prognózy.

e. Neinvazivní umělá plicní ventilace u pacientů s respirační insuficiencí

Tato část dizertační práce neobsahuje vlastní vědeckou práci, nicméně zavedení neinvazivní umělé plicní ventilace bylo nedílnou součástí komplexního přístupu k řešení orgánových dysfunkcí a předpokladem pro rozvoj dalších metod orgánové podpory. Proto se autor domnívá, že uvedení problematiky neinvazivní umělé plicní ventilace do celého kontextu ostatních orgánových podpor je vhodné. Navíc, v době přípravy dizertační práce se stále ještě jedná o metodu v naší zemi do značné míry nedocenenou.

Současný stav: Neinvazivní ventilace se pro své nepopiratelné výhody stala každodenní součástí intenzivní péče nejen na pracovišti autora, její efektivita je z každodenní praxe natolik zjevná a literární důkazy o jejím pozitivním vlivu na prognózu pacientů věrohodně podložené řadou randomizovaných studií a metaanalýzou, že je další klinický výzkum v této oblasti obtížný (Crummy 2007, Keenan 2004, Masip 2005).

Na pracovišti autora je neinvazivní ventilace používána od roku 2001, ošetřeny již byly stovky pacientů, a to včetně indikací ve vyjimečných situacích, jako např. plicní edém u pacienta s akutním infarktem myokardu podstupujícím primární PCI (viz. obr. 22).

Obrázek 22. Neinvazivní umělá plicní ventilace u pacienta v respirační insuficienci, který podstupuje urgentní katetrizační zákrok.



Závěr

Neinvazivní ventilace představuje efektivní způsob ventilační podpory pro nemocné s respiračním selháním různé etiologie. Výhodou je zajištění adekvátní ventilace při minimalizaci rizik spojených s tracheální intubací. Neinvazivní ventilace snižuje morbiditu i mortalitu vybraných skupin

nemocných, především u pacientů s akutní exacerbací CHOPN či kardiálním plicním edémem. Autor se domnívá, že v tomto kontextu by neinvazivní umělá plicní ventilace měla být dostupnou a rutinní metodikou na všech odděleních intenzivní péče, které ošetřují pacienty s akutní respirační insuficiencí.

f. Komplexní ambulantní péče o pacienty s chronickým selháním srdce

V této části dizertační práce nejsou prezentovány výsledky vědecké práce, ale problematika pohospitalizační péče o kriticky nemocné je natolik důležitá, že autor považoval za přínosné ji v rámci komplexní péče o kriticky nemocné zmínit.

Z důvodů uvedených v části „f“ úvodního přehledu literatury byla na II. interní klinice VFN a 1. LF UK z iniciativy autora založena a je jím vedena „Ambulance chronického srdečního selhání“, v rámci které jsou komplexním způsobem sledováni nejen pacienti s chronickým srdečním selháním, ale i další nemocní, kteří v Kardiocentru VFN přežili kritické onemocnění a vyžadují specializovanou péči. Mimo zmíněné, se jedná především o pacienty po kardiopulmonální resuscitaci léčené metodou mírné hypotermie, pacienty po akutním selhání ledvin léčené mimotělními očišťovacími metodami a obecně o pacienty po multiorgánovém selhání. V rámci této ambulance jsou sledováni i pacienti zařazení v prospektivním registru nemocných s akutním srdečním selháním (AHEAD – v rámci spolureshítelství grantu IGA ČR) (Špinar 2008) a pacienti v prospektivních registrech II. interní kliniky (po KPCR – zažádáno o grant ČKS). U pacientů je vstupně zhodnocen jejich klinický stav včetně tolerance námahy a kvality života (6 minutový test chůze případně spiroergometrie, dotazník kvality života SF 36, Beckova stupnice deprese) a dále jsou sledováni ambulantně v běžných termínech a dle potřeby. Tato ambulance spolupracuje s jinými specializovanými ambulancemi, včetně ambulance chlopenních vad, kardiostimulační ambulance a ambulance Transplantačního centra a Kardiochirurgické kliniky IKEM, kam již byli předáni někteří nemocní k implantaci dlouhodobé srdeční podpory a transplantaci srdce. Z výzkumného hlediska jsou rozpracovány projekty ambulantní ultrafiltrace a hodnocení kvality života pacientů s uvedenými diagnózami. Ambulance se bude podílet na péči o nemocné na dlouhodobých srdečních podporách, tak, jak je tento program navržen v našem kardiocentru a jak již byla projednána a oboustranně schválena bilaterální dohoda o spolupráci na tomto programu s transplantačním centrem IKEM. Ambulance tak tvoří zázemí pro všechny pacienty, kteří přežijí kritické období během své hospitalizace na intenzivní péči a její založení a vedení je nedílnou součástí a předpokladem úspěšného uskutečnění všech uvedených studií.

KOMENTÁŘ KE STANOVENÝM CÍLŮM A HYPOTÉZÁM A ROZVAHA O ROLI ORGÁNOVÝCH PODPOR V DALŠÍM ROZVOJI KARDIOCENTRA

Tato dizertační práce je souhrnem hlavních klinických a vědeckých aktivit autora za posledních 7 let. Částečně kopíruje vývoj v akutní kardiologii za toto období, ve kterém se podařilo do rutinní praxe zavést řadu nových postupů a metodik, jejichž hlavním cílem bylo zlepšit přežívání kriticky nemocných.

S ohledem na stanovené cíle tak lze konstatovat:

1/ Byl úspěšně zahájen program mechanických srdečních podpor. Byla zavedena metoda extracorporální membránové oxygenace, ECMO, vysoce invazivní metoda plně nahrazující na přechodnou dobu funkci srdce a plic. Byli úspěšně ošetřeni první pacienti, jejichž prognóza by bez této metody byla infaustní. Tato metoda byla úspěšně použita i u nemocných s těžkým akutním pravostranným srdečním selháním, kteří jsou ošetřováni ve VFN v rámci specializovaných center pro plicní hypertenzi. Cíle specifikované v bodech „a“ a „b“ tak byly splněny a odpovídající hypotézy byly potvrzeny.

2/ Mírná hypotermie se stala na pracovišti autora rutinním postupem u všech pacientů po srdeční zástavě, kteří jsou k této metodě indikováni a byla dokončena první analýza souboru více jak 100 nemocných takto ošetřených. Prokázali jsme, že tato metoda významně zlepšuje přežívání pacientů po srdeční zástavě. Přestože jsme v našem souboru jednoznačně nepotvrdili hypotézu o neuroprotektivním vlivu hypotermie, v jiných, randomizovaných souborech potvrzena byla, dle současných poznatků o neuroprotektivním vlivu není pochyb a v tomto smyslu bude mírná hypotermie nadále prováděna. Výsledky naopak navádí k dalším analýzám a studiu patofyziologických pochodů, které v iniciální fázi srdeční zástavy a těsně po obnovení oběhu ve fázi časného poresuscitačního syndromu určují finální neurologický výsledek a podílejí se na ischemicko-reperfučním mozgovém poškození. Cíle stanovené v bodu „c“ tak splněny byly, související hypotéza o příznivém vlivu na přežívání a neuroprotektivním účinku byla potvrzena jen částečně.

3/ Kontinuální hemoelimační metody se staly nezbytnou součástí spektra podpůrných systémů v akutní kardiologii tím, že umožňují řešit akutní selhání ledvin coby komplikaci primárně kardiologického stavu. Analýzou rozsáhlého souboru více jak 120 nemocných s akutním selháním ledvin řešeným kontinuálními hemoelimačními metodami bylo ale bohužel zjištěno, že přes nadějnou časnou mortalitu na intenzivní péči, je střednědobá i dlouhodobá prognóza těchto pacientů extrémně špatná. Byly určeny hlavní prediktory této mortality, především vlastní hemodynamický stav, což potvrzuje stanovenou hypotézu, že především vyřešení hemodynamické situace (a tedy péče na specializovaném kardiologickém pracovišti, které tak musí být schopno vyřešit komplikaci v podobě

akutního selhání ledvin) může příznivě ovlivnit přežití. Cíle definované v bodě „d“ byly splněny a příslušná hypotéza byla potvrzena.

4/ Neinvazivní umělá plicní ventilace se stala každodenní rutinou na pracovišti autora a mnohdy promptní zlepšení nemocného v respirační insuficienci při zahájení této podpory opodstatňuje její zavedení a využití. Cíl v bodě „e“ byl splněn, příslušná hypotéza byla potvrzena.

5/ Ve specializované ambulanci pro chronické srdeční selhání a další závažné stavy je v současné době léčeno téměř 100 nemocných, je sledována jejich kvalita života i fyzická zdatnost. Cíl v bodě „f“ tak byl splněn, příslušná hypotéza byla potvrzena.

Role orgánových podpor v dalším rozvoji kardiocentra

Vysokoobjemové kardiocentrum, jakým je pracoviště autora, ošetřuje široké spektrum kardiologicky nemocných a s rozmachem moderních metod akutní a intervenční kardiologie a nových postupů v kardiochirurgii se jeví potřeba komplexního programu orgánových podpor nezbytným předpokladem dalšího rozvoje netransplantačního kardiocentra. Polymorbidita a věk pacientů je hlavním důvodem stále častěji se vyskytujících orgánových selhání, která komplikují primární onemocnění nebo jsou komplikacemi terapeutických intervencí. Vytvoření „pyramidy“ farmakologických i nefarmakologických orgánových podpor s vrcholem v podobě programu mechanických srdečních podpor, úplné náhrady oběhu a ventilačních funkcí formou mimotělní membránové oxygenace (ECMO) a úzké návaznosti na transplantační centrum, které akceptuje pacienty se zavedenými orgánovými podporami, pokračuje v péči o ně a indikuje je k urgentním orgánovým transplantacím, bylo cílem několikaleté práce autora. Výsledkem je ustanovení „Týmu pro mechanické podpory srdeční VFN“ jehož je autor práce koordinátorem. Předpokladem úspěchu a pokračování celého zmíněného komplexního programu je konstruktivní a konsensuální týmová spolupráce několika pracovišť kardiocentra, tj. kardiologie, kardiochirurgie a kardioanesteziologie a trvale dostupné zázemí transplantačního centra.

ZÁVĚR.

Implementace metod orgánové podpory v akutní kardiologii je trvalý proces hodnocení a zavádění nových postupů u nejkritičtějších pacientů, kdy často z povahy problematiky není možné ověření ve velkých randomizovaných studiích. Za období, které této problematice autor práce věnoval, došlo k podstatnému rozšíření spektra poskytovaných farmakologických i nefarmakologických postupů, jejichž cílem je překlenutí orgánové dysfunkce a v optimálním případě kvalitní přežití pacienta. Byly zavedeny nové metody farmakologické a mechanické podpory oběhu a některé, dříve zřídkavé, se staly zcela rutinními. Akutní kardiologie se stala svébytným oborem, kdy v centru zájmu nezůstává jen primární kardiologická problematika, ale i komplikující orgánové dysfunkce, které jsou důsledkem kardiálního onemocnění a jejichž řešení se tak přirozeně dostalo do rukou kardiologů-intenzivistů.

Byla zavedena metoda kontinuální podpory a náhrady renálních funkcí v případech kardio-renálních interakcí, nové formy ventilační podpory neinvazivní umělou plicní ventilací při respirační insuficienci, zcela rutinními se staly neuroprotektivní postupy formou mírné terapeutické hypotermie u pacientů po náhlé zástavě oběhu, a to včetně pacientů podstupujících po zástavě primární koronární intervenci pro STEMI a za dosavadní vrchol orgánové podpory lze považovat zavedení mimotělní membránové oxygenace nahrazující zcela funkci plic i ledvin, což je metoda, které otevírá zcela nové obzory a možnosti dalších terapeutických postupů a intervencí.

PUBLIKACE AUTORA

Kapitoly v učebnicích:

Bělohávek, Jan; Šok. Autor-editor publikace: Pavel, Klener: Vnitřní lékařství, Praha, Galén, 2006, s.199-205. 1158 s. ISBN: 80-7262-430-X.

Bělohávek, Jan, Kovárník Tomáš: **Srdce a ledviny - kardiorenální interakce.** Autor-editor publikace: Michael Aschermann: Kardiologie, Praha, Galén 2004, s.1383-1387. 1481 s. ISBN 80-7262-290-0.

Publikace: 2004-2009: C-1, D-1, J-32, **CITED TOTAL:** 217, **H-INDEX:** 3

Tématické publikace s IF:

1. **Bělohávek J,** Kuchynka P, Machala L et al. Successfully resuscitated sudden cardiac death in a young homosexual male with HIV myocarditis. Current HIV Research, 2009, 7.4 in press. IF=2.653
2. Rohn V, Špaček M, **Bělohávek J,** Tošovský J. Cardiogenic Shock in Patient with Posterior Postinfarction Septal Rupture-Successful Treatment with Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) as a Ventricular Assist Device. J Card Surg. 2008, Sep 5. [Epub ahead of print] IF=0.532
3. Škulec R, **Bělohávek J,** Kovárník T, Kolář J, Gandalovičová J, Dytrych V, Linhart A, Aschermann M. Serum cardiac markers response to biphasic and monophasic electrical cardioversion for supraventricular tachyarrhythmia--a randomised study. Resuscitation, 2006, vol.70, no.3, p.423-31. IF=2.314
4. Widimský, Petr; Bílková, Dana; Penička, Martin; Novák, Martin; Lániková, Miroslava; Porizka, Vladimír; Groch, Ladislav; Želízko, Michael; Buděšínský, Tomáš; Aschermann, Michael on behalf of the PRAGUE Study Group Investigators; Šimek, Stanislav; Linhart, Aleš; **Bělohávek, Jan:** Long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction presenting to hospitals without catheterization laboratory and randomized to immediate thrombolysis or interhospital transport for primary percutaneous coronary intervention. Five year's follow-up of the PRAGUE-2 trial. European Heart Journal, 2007, vol. 28, p.679-684. IF = 7.924

Ostatní publikace s IF dle MEDLINE:

5. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, Afzal R, Chrolavicius S, Jolly SS, Widimsky P, Avezum A, Rupprecht HJ, Zhu J, Col J, Natarajan MK, Horsman C, Fox KA, Yusuf S; TIMACS Investigators (**Belohlavek J**). Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. N Engl J Med. May 2009, vol. 360, no.21, p.2165-75. IF = 51.296
6. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, van 't Hof A, Berdan LG, Lee KL, Strony JT, Hildemann S, Veltri E, Van de Werf F, Braunwald E, Harrington RA, Califf RM, Newby LK; EARLY ACS Investigators (**Belohlavek J**). N Engl J Med. May 2009, vol. 360, no.21, p.2176-90. IF = 51.296
7. Cotter G, Dittrich HC, Weatherley BD, Bloomfield DM, O'Connor CM, Metra M, Massie BM; Protect Steering Committee, Investigators, and Coordinators (**Belohlavek J**). The PROTECT

8. **Bělohlávek J**, Schwarz J, Jirásek A, Krajina A, Polák F, Hrubý M. Idiopathic myelofibrosis complicated by portal hypertension treated with a transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). Wien Klin Wochenschr. 2001, vol.113, no.5-6, p.208-11. IF=0,646

Ostatní zahraniční publikace a publikace v časopisech uvedených v seznamu Rady vlády pro výzkum a vývoj:

9. **Bělohlávek J**, Beran S, Linhart A. Critical Ostial Celiac Trunk Stenosis Presenting as Abdominal Angina during Massive Pulmonary Embolism with Cardiogenic Shock. J Invasive Cardiol, 2009, vol.21, p.139–140.
10. Stanislav Šimek, Jan Horák, **Jan Bělohlávek**, Tomáš Kovárník, Jiří Humhal, Vít Řezniček, Michael Aschermann Extrakce trombů zlepšuje prognózu u pacientů s akutním infarktem myokardu. Cor Vasa, 2009, roč. 51, Suppl 1, s.53-57.
11. **Bělohlávek J**, Lálová I, Mrázek V, Linhart A. I kriticky nemocný má právo na spojení s okolním světem. Cor Vasa, 2009, roč.51, č.1, s.52-52.
12. **Bělohlávek Jan**, Jan Horák, Jiří Humhal, Jiří Kettner, Aleš Linhart. Koronární spasmus. Cor Vasa, 2009, roč.51, č.3, s. 218-219.
13. **Bělohlávek Jan**, Jan Horák, Vladimír Dytrych, Karel Goričan, Tomáš Paleček, Petr Kuchynka, Ondřej Šmíd, Helena Skálová, Vilém Rohn, Aleš Linhart. Katetrizační uzávěr defektu komorového septa při infarktu myokardu. Cor Vasa, 2008, roč.50, č.12, s.486–487.
14. Dytrych V, **Bělohlávek J**, Kovárník T, Jansa P, Linhart A, Aschermann M. Trombolytická léčba u akutní plicní embolie. Thrombolytic therapy in acute pulmonary embolism. Cor Vasa, 2008, roč.50, č.6, s.246–253.
15. **Bělohlávek J**, Aschermann M: Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute Coronary Syndromes without ST segment elevations on ECG. Vnitr Lek., 2008, roč.54, Suppl 1, s.1S7-1S23.
16. Škulec R, Kovárník T, **Bělohlávek J**, Dostálová G, Kolář J, Linhart A, Šeblová J. Overcooling during mild hypothermia in cardiac arrest survivors--phenomenon we should keep in mind. Vnitr Lek., 2008, roč.54, č.6, s.609-14.
17. Svobodová I, **Bělohlávek J**, Grünfeldová H, Linhart A. Indication to occlusion of patent foramen ovale in patient with pulmonary hypertension after a cardioembolic stroke. Cas Lek Ces., 2007, roč.146, č.4, s.407-10.
18. Špinar, J.; Vítovec, J.; Kettner, J.; Linhart, Aleš; Pařenica, J.; Hlinomaz, O.; La-Hiti, H.; **Bělohlávek, Jan**; Miklík, R.; Dušek, L.: Ahead - Acute heart failure database. 13.-16.května 2007, Brno. Cor et Vasa, 2007, roč.49, č.suppl.4, s.114-115.
19. Škulec R, **Bělohlávek J**, Dytrych V, Kovárník T, Horák J, Pšenička M, Šimek S, Aschermann M, Linhart A. A protocol of therapeutic mild hypothermia in patients developing cardiac arrest. Cor Vasa, 2007, roč.49, č.2, s.61–65.

20. Dytrych, Vladimír; **Bělohlávek, Jan**; Lindner, Jaroslav; Grus, Tomáš; Škulec, Roman; Kovárník, Tomáš; Poláček, Pavel; Linhart, Aleš; Aschermann, Michael: Subakutní ruptura volné stěny levé komory u nemocného s non-STEMI inferolaterálně. prezentující se kardiogenním šokem a kritickou končetinovou ischémií. Subacute rupture of the free left ventricular wall in a patient with inferolateral non-STEMI presenting by cardiogenic shock and critical limb ischemia. *Cor et Vasa*, 2007, roč.49, č.9, s.313-317.
21. Poláček P, **Bělohlávek J**, Škulec R, Dytrych V, Linhart A. Current approach to the diagnostics and therapy of acute coronary syndromes. *Cas Lek Ces.*, 2006, roč.145, č.4, s.269-78.
22. Paleček T, Linhart A, Jansa P, Lubanda JC, **Bělohlávek J**, Humhal J, Susa Z, Aschermann M. Takotsubo cardiomyopathy: case report and literature review. *Cas Lek Ces.*, 2005, roč.144, č.6, s.405-8; discussion 408-9.
23. **Bělohlávek J**. Percutaneous revascularization and elevation of troponin. *Vnitr Lek.*, 2004, roč.50, č.3, s.185-7.
24. **Bělohlávek J**, Škulec R, Kovárník T, Linhart A, Pšenicka M, Aschermann M. Cardiogenic shock--a complex therapeutic approach. *Cas Lek Ces.*, 2003, roč.142, č.10, s.586-9.
25. Aschermann M, Horák J, Řezníček V, **Bělohlávek J**, Aschermann O. Fibrinolytic therapy in acute myocardial infarct. *Cas Lek Ces.*, 2003, roč.142, č.10, s.582-5.
26. Kovárník T, Řezníček V, Nováčková K, **Bělohlávek J**, Horák J, Holm F, Šimek S, Aschermann M. Comparison of the morphology of atherosclerotic plaques in patients with stable angina pectoris and acute coronary syndrome using intravascular ultrasonography. *Cas Lek Ces.*, 2003, roč.142, č.8, s.461-4.
27. Škulec R, Linhart A, Hnátek T, Špundová H, Mrázek V, **Bělohlávek J**, Holm F, Aschermann M. Long-term treatment with statins in patients with ischemic heart disease after coronary angioplasty. *Vnitr Lek.*, 2003, roč.49, č.4, s.285-90.
28. **Bělohlávek J**, Kovárník T, Linhart A, Aschermann M. Contrast nephropathy and its prevention. *Vnitr Lek.*, 2003, roč.49, č.2, s.127-33.
29. Kovárník T, Řezníček V, Nováčková K, Linhart A, **Bělohlávek J**, Holm F, Horák J, Aschermann M. Comparison of the occurrence of positive and negative vascular remodeling in patients with stable vs unstable angina pectoris. *Vnitr Lek.*, 2003, roč.49, č.2, s.103-8.
30. Polák F, **Bělohlávek J**, Hrubý M, Novák F. Weaning from artificial pulmonary ventilation. *Vnitr Lek.*, 2001, roč.47, č.9, s.613-20.
31. **Bělohlávek J**, Hrubý M, Polák F. Acute necrotizing pancreatitis. *Cas Lek Ces.*, 2001, roč.140, č.16, s.483-6.
32. Hrubý M, Novák F, **Bělohlávek J**, Polák F. Metabolic disorders in nonspecific inflammatory bowel diseases. *Cas Lek Ces.*, 2001, roč.140, č.15, s.456-9.
33. **Bělohlávek J**, Hrubý M, Polák F, Bortlík M. Nonvariceal acute upper digestive tract hemorrhage--therapeutic approach. *Cas Lek Ces.*, 2001, roč.140, č.10, s.295-8.

Ostatní publikace:

34. **Bělohlávek, Jan**; Aschermann, Michael; Jansa, Pavel; Linhart, Aleš: Akutní pravostranné srdeční selhání s důrazem na problematiku kriticky nemocných. Postgraduální medicína, 2007, (mimořádná příloha), s.34-38.
35. **Bělohlávek J**, Linhart A.: Interventricular septal rupture complicating acute myocardial infarction. Review. Cardioforum, 2007, roč.5, s.14-19.
36. Šmíd, Ondřej; **Bělohlávek, Jan**: Neinvazivní plicní ventilace - léčba respiračního selhání bez intubace. Medicína po promoci, 2007, roč.8, č.6, s.71-74.
37. **Bělohlávek, Jan**; Škulec, Roman; Kovárník, Tomáš; Jansa, Pavel; Linhart, Aleš; Aschermann, Michael: Protrahovaná neinvazivní umělá plicní ventilace u pacienta s těžkou plicní hypertenzí: Kazuistika. Prolonged non-invasive pulmonary ventilation in a patient with severe pulmonary hypertension - case report. Kardioforum, 2005, roč.3, č.1, s.40-43.
38. **Bělohlávek, Jan**; Škulec, Roman; Kovárník, Tomáš; Horák, Jan; Šimek, Stanislav; Linhart, Aleš; Aschermann, Michael: Perkutánní koronární intervence u akutního infarktu myokardu komplikovaného kardiogenním šokem. Percutaneous coronary intervention in acute myocardial complicated by cardiogenic shock. Postgraduální medicína, 2005, roč.7, č.3, s.298-302.
39. **Bělohlávek, Jan**; Aschermann, Michael: Nemocný po akutním infarktu myokardu - stratifikace rizika. Postgraduální medicína, 2005, roč.7, č.3, s.35-40.
40. **Bělohlávek, Jan**. ACE inhibice - pár poznámek. ACE inhibition - a few remarks. Postgraduální medicína, 2003, roč.5, č.3, s.316-318.
41. **Bělohlávek J**, Aschermann M. Acetylsalicylic acid and ACE inhibitors in heart disease--a phenomenon in dogs and cats? Vnitr Lek., 2002, roč.48, č.8, s.695-7.