

REFRAKTER KARDİYOJENİK ŞOK VE KARDİYAK ARREST SIRASINDA VENO- ARTERİYEL ECMO

8. BÖLÜM

Dr. Arslan ÖCAL

8.1 Kardiyojenik Şokta Veno-arteriyel ECMO (VA ECMO)

Kardiyojenik şok (KŞ), dolaşımda volüm açığı olmadan yeterli sol ventrikül doluş basıncı olmasına rağmen düşük kardiyak debi ve buna bağlı gelişen doku hipoperfüzyonu olarak tanımlanmıştır. KŞ için tanısal hemodinamik kriterler; sistolik kan basıncı <90 mm Hg (30 dk'dan uzun süren); bazal değere göre ortalama arteriyel kan basıncındaki düşüşün 30 mmHg'dan fazla olması, ortalama kan basıncının <60 mmHg, hemodinamik destek olmadan kardiyak indeks (Kİ) 1.8 L/dk/m²'ya da destekle Kİ <2.2 L/dk/m² ve pulmoner arter wedge basıncı (PCWP) >15 mmHg olması olarak tanımlanmıştır¹⁻³. Yetersiz periferik dolaşıma bağlı oligüri, ekstremitelerde soğukluk, bilinç düzeyinde kötüleşme ve asidoz görülmektedir. Hipotansiyon norepinefrin ve anjiyotensin II gibi endojen vazopressörlerin salınımının artışına bağlı sistemik vasküler rezistans artışıyla kısmen düzeltilmektedir. Kardiyak debi düşüklüğü ve sistemik vasküler rezistans artışı doku perfüzyonunu olumsuz etkilemektedir.

Miyokardiyal disfonksiyona yol açan herhangi bir sebep KŞ oluşturabilir (Tablo I).

Tablo I: KŞ etiolojisi

Akut miyokard enfarktüsü	Miyokardit
Peripartum kardiomyopati	İleri evre dekompanze kalp yetersizliği
Kardiyotomi sonrası kardiyojenik şok	Kalp yetmezliği ile septik şok
Pulmoner emboli	Refrakter malign aritmi

KŞ gelişimine en sık akut miyokard enfarktüsü (AME) ve komplikasyonları neden olmaktadır. AME'de KŞ insidansı yaklaşık olarak % 6-7 olarak bildirilmiştir⁴. Yatan AME hastalarında destek tedavileri ve geliştirilmiş reperfüzyon stratejilerine rağmen gelişen KŞ en sık görülen ölüm sebebi olarak raporlanmıştır ve ne yazık ki mortalite oranı % 65.4 olarak oldukça yüksek seyretmektedir⁴. KŞ ST elevasyonsuz AME'de görülmekle birlikte sıklıkla ST elevasyonlu AME komplikasyonu olarak da gelişmektedir. Ventriküler septal defekt, sol ventrikül serbest duvar rüptürü ve papiller kas rüptürüne (veya disfonksiyonu) bağlı gelişen akut mitral yetmezliği gibi mekanik komplikasyonlar nedeniyle de KŞ gelişebilmektedir. Otopsi serilerinde miyokardın % 40'dan fazlasında fonksiyon kaybı olmasının mekanik komplikasyon olmasa da kardiyojenik şoka neden olduğu gösterilmiştir⁵⁻⁷. Peri-

feral dolaşımsal mekanik destek, yeterli doku perfüzyonunu sağlayarak tanısal ve tedavi edici prosedürler için zaman kazandırmaktadır. Ancak inotrop kullanıma ve intraaortik balon pompası (İABP) desteğine rağmen mortalite ve morbidite yüksek seyretmektedir.

İABP-SHOCK II çalışmasında⁸, 600 KŞ gelişen AME'li hastaya optimal medikal tedavi ve erken revaskülarizasyon uygulanmıştır. Hastaların 83%'üne perkütan koroner girişim sonrası İABP yerleştirilmiştir ve 30 günlük takipte mortalite oranları arasında anlamlı fark bulunamamıştır (İABP grup %39.7; kontrol grup %41.3: p:0.69). Klinik ve laboratuvar sonuçları her iki grupta da benzer olarak bulunmuştur. Sonuç olarak İABP kullanımının erken dönem sonuçlarda olumlu etkisi görülmemiştir^{4,8}. Veno-arteriyel ECMO (VA ECMO) gerektiren kardiyojenik şokta, İABP kullanımının mortalite üzerine etkisi görülmemiştir. Ancak, AME'ye bağlı KŞ gelişmişse İABP ve V-A ECMO'nun birlikte kullanıldığı hastalarda mortalite oranında %18.5 düşüş raporlanmıştır⁹. Bir başka çalışmada ise refrakter KŞ hastalarında İABP ve VA ECMO'nun birlikte kullanılmasının hastane içi mortaliteyi azalttığı raporlanmıştır¹⁰. Faydalı olduğu yönünde kanıtlar sınırlı olsa da, KŞ ve mekanik komplikasyon gelişen AME'de İABP kullanımı önerilmektedir^{5,11}.

KŞ tedavisinde hemodinamik instabilite öncelikle inotropolar ve vazopressörlere ile tedavi edilmelidir. KŞ'de yeterli sıvı ve farmakolojik desteğe rağmen hemodinamik stabilite sağlanamıyorsa, mümkün olan en kısa sürede mekanik dolaşımsal destek sağlanmalıdır. Böylelikle hipoperfüzyonda, ilerleyen iskemi ve bozulan kardiyak fonksiyonlarda iyileşme sağlanabilir. En az 6 saat süreyle mekanik destek devam ettirilmelidir. Uzamış şok tablosunda günler ya da haftalarca mekanik destek başarılı bir şekilde sürdürülebilir.

Mekanik dolaşım desteğinin zamanlaması kullanım endikasyonuna göre değişmektedir. Mekanik dolaşım destek seçimini belirleyen faktörler; kolay ve hızlı uygulanması gibi teknik özellikler, hastanın hemodinamik durumu, seçilecek cihazın hemodinamiye etkisi ve destek tedavi sonucundaki hedeflerdir. AME gibi acil durumlarda pompa yetersizliği gelişmişse, İABP hızlı ve kolay uygulanabilmesi nedeniyle ilk seçenektir. İABP etkinliği ve güvenli kullanımıyla ilgili soru işaretleri olmasına karşın diğer destek tedavilerle birlikte uygulandığında kısmen hemodinamik düzelme sağlamaktadır¹²⁻¹⁵.

Yeterli medikal tedaviyle birlikte İABP uygulanmasına rağmen hemodinamik olarak kararlı olmayan hastalarda daha etkili hemodinamik destek için axial ya da sentrifugal pompalar tercih edilmektedir. Bu cihazlar her zaman temin edilemeyebilir ve aynı zamanda deneyimli bir ekip yardımı gerektirmektedir. Bunlardan en uygun olanı Impella 2.5, intra-aortik balon pompasına göre daha etkili hemodinamik destek sağlamaktadır. Hemodinamik kararlılık sağlanamadığında daha geniş arteriyel outflow kanül kullanarak uygulanan TandemHeart, Impella 5.0 ve ECMO destek tedavileri düşünülmelidir. Ayrıca sol ventrikül destek cihazı olsa bile sağ ventrikül fonksiyonlarına katkısından dolayı inotropik tedaviye devam edilmelidir. İleri derecede biventriküler yetersizlikte ve bozulmuş oksijenasyonda ECMO desteği gerekmektedir. Biventriküler yetmezlikte; sağ ventrikül için TandemHeart, sol ventrikül için Impella ya da İABP gibi farklı destek cihazları birlikte kullanılabilir.

KŞ hastalarında ECMO için en yaygın endikasyonlar, kardiyotomi sonrası kardiyojenik şok ve kardiyopulmoner bypass sonrası weaning zorluğudur. Kardiyak transplantasyon

sonrası allogreft yetersizliğinde, fulminan miyokardit ve standart tedaviye dirençli dekompanze kalp yetersizliğinde de ECMO kullanılmaktadır. Ayrıca, akut koroner sendroma bağlı gelişen KŞ'ta ve sol ventrikül destek cihazı olsun ya da olmasın transplant planlanan hastalarda köprü tedavisi olarak ECMO uygulanmaktadır.

İlerlemiş kalp yetersizliğinde teknolojik gelişmeler cerrahi olarak uygulanan sol ventrikül destek cihazlarının kullanımını kolaylaştırmıştır. Bu cihazlar hastanın klinik durumu düzelene kadar, transplantasyon yapılana kadar geçiş tedavisi olarak ya da kalıcı ve son tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır¹⁶. Biventriküler destek cihazları ve total yapay kalp, biventriküler kalp yetersizliğinde transplant yapılana kadar geçiş tedavisinde tercih edilmektedir. Mekanik destek tedavileri, ilerlemiş kalp yetersizliğinde ya da KŞ'de tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. INTERMACS (Mechanically Assisted Circulatory Support), cerrahi destek cihazları için implantasyonu öncesi yedi klinik profil tanımlamıştır. INTERMACS profil 1 ve 2'de akut dekompanze veya agresif inotropik tedavisine yanıt alınamayan hastalar yer almaktadır¹⁷. İlerlemiş kalp yetersizliği ve kardiyojenik şokta mekanik destek tedavisi zamanlaması halen belirlenmiş değildir ve pratikte farklı uygulamalar görülmektedir.

Kardiyotomi sonrası KŞ, kardiyak cerrahi sonrası inotropik ve İABP desteğine rağmen yetersiz kardiyak performans olarak tanımlanmıştır. Erişkin kardiyak cerrahi olgularında 0.2-6% oranında raporlanmıştır^{18 19}. Kardiyotomi sonrası KŞ, ameliyat sonrası weaning zorluğu ve erken dönemde gelişen düşük kardiyak output sendromunu içermektedir. Kardiyotomi sonrası KŞ'de mortalite %70'den yüksek olarak izlenmektedir ve yüksek doz inotropik gerektiren durumlarda mortalite %85'lere ulaşmaktadır²⁰. Maksimal inotropik desteğe rağmen klinik düzelme izlenmiyorsa, kardiyak mekanik destek tedavisi düşünülmelidir. Mekanik destek sonrası klinik düzelme görülmiyorsa alternatif tedavi seçenekleri ve transplantasyon için karar verilmelidir. Sol ventrikül destek sistemi olarak basit sentrifugal pompalar ve kompleks ventriküler destek sistemleri(VAD) kullanılabilir²¹⁻²³. Sentrifugal pompa ve oksijenatör bileşiminden oluşan ECMO basit ve düşük maliyetli olması nedeniyle zamanla kullanım sıklığı artmıştır^{18 24 25}.

ECMO sisteminin kurulumunda santral, periferik ve mikst olmak üzere farklı kanülasyon teknikleri seçilebilmektedir. Santral kanülasyon (sol veya sağ atriyumdan aortaya) normal fizyolojiye daha uygun olup biventriküler yüklenmeyi azaltmaktadır, yüksek akım oranlı dolaşım sağlanabilmektedir, orta ve uzun dönemde ventriküler destek cihazlarına geçiş daha kolay sağlanmaktadır. Dezavantajları ise enfeksiyon, kanama riskleri daha fazla görülmekte ve sternotomi gerektirmektedir.

Periferik kanülasyon (büyük periferik damarlar arasında) acil durumlarda peruktan yolla hızlı ve kolay yapılabilir ve kanama riski daha az olarak izlenmektedir. Sağ ventrikül desteği sağladığından sol ventrikül distansiyonu, miyokardiyal oksijen kullanımında ve duvar geriliminde artışa bağlı olarak miyokardiyal iskemiye artırmaktadır. Ayrıca, bacak iskemisi ve asendan aortada trombüs oluşumu ile seyreden Harlequin Sendromu gelişebilir. Periferik VA ECMO desteğinde sol ventrikül ön yükü artmakta ve hidrostatik pulmoner ödem oluşmaktadır. İABP ve VA ECMO birlikte uygulandığında ön yükteki azalmaya bağlı olarak hidrostatik pulmoner ödem sıklığı azalmaktadır²⁶.

8.2 Refrakter Kardiyak Arrestte VA ECMO

Ani kardiyak arrest (KA), kötü prognoz ve yüksek mortalite oranlarına sahip bir durumdur. Spontan dolaşım oluşana kadar geçen süre ve yeniden canlandırma sonrası bakım prognozu etkilemeyen faktörlerdir. Kardiyak arrest etiyolojisi, arrest oluşumu sürecindeki ritm problemleri, hastanede ya da hastane dışında gelişmesi, spontan dolaşımın kısa sürede oluşması ya da dirençli olması mortalite ve morbiditeyi etkilemektedir. Hastane içi kardiyak arrestte hayatta kalma oranı %10-22 olarak raporlanmıştır²⁷⁻³⁰. Hastane dışı KA gelişen 143000 hasta kaydı incelendiğinde, hayatta kalma oranının %6.7-8.4 olarak bulunmuştur³¹. Tanık olunmuş KA vakalarında; deneyimli medikal ve paramedikal personel tarafından erken KPR (kardiyopulmoner resusitasyon) uygulanması, şok vermeye uygun ritim olması ve erken defibrilasyon uygulanmasının mortaliteye olumlu katkısı olduğu izlenmiştir³²⁻³³. İskemik beyin hasarı, miyokard disfonksiyonu, iskemiye sistemik yanıt ve reperfüzyon hasarıyla seyreden postkardiyak arrest sendromu mortalite ve morbiditeyi etkilemektedir³⁴.

1997-2003 yılları arasında hastane içi gelişen 40 refrakter kardiyak arrest vakasının kaydı incelendiğinde, 22 beyin ölümü ve çoklu organ yetersizliği geliştiği izlenmiştir, 18 hasta ECMO desteğiyle 24 saat hayatta kalırken 8 hasta 18 ay takipte hiçbir sekel kalmadan yaşamını sürdürmüştür³⁵. Ayrıca, hastane içi gelişen 92 refrakter kardiyak arrest hastası 3 yıl izlenmiş ve ECMO uygulanan hastalarda daha iyi sonuçlar elde edildiği raporlanmıştır³⁶. Bu çalışmalar sonucu ECPR (Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation), potansiyel faydaları nedeniyle refrakter kardiyak arrestte kullanılması önerilmektedir.

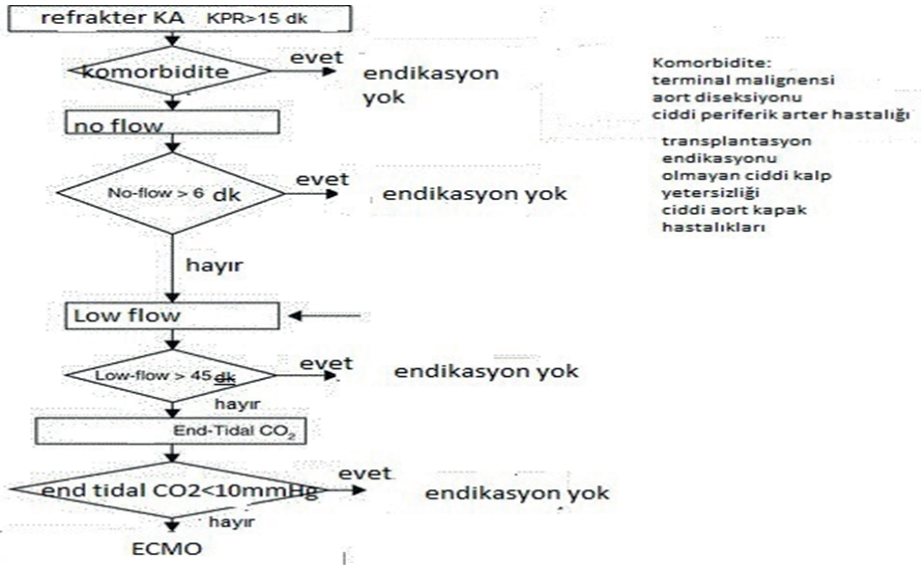
Yeniden canlandırma sonrası dönemde ECMO önemli rol oynamaktadır, ancak dolaşımda hızlı düzelme sağladığı için spontan dolaşım oluşmadan da uygulanmaktadır. Nedeni bilinmeyen refrakter kardiyak arrestte, spontan dolaşım oluşmadan ECMO uygulamasıyla ileri radyolojik değerlendirme ve cerrahi ya da perkütanöz girişim olanağı sağlanmaktadır³⁷⁻³⁹. Hızlı soğutma ve kontrollü yeniden ısıtma sağlanabildiğinden tedavi amaçlı hipotermi için elverişlidir; bunun yanında ilaç intoksikasyonlarında tercih edilmektedir⁴⁰.

ECMO için ilk değerlendirilmesi gereken parametre; kardiyak debi olmadan CPR yapılanaya kadar geçen süredir (no-flow time). Tanık olunmuş kardiyak arrestlerde no-flow time kesin olarak saptanabilir ve ECMO için en uygun hastalardır. Mevcut ritm ile no-flow time uyumlu olmalıdır. Asistolik hastada ECMO uygulaması için cut-off değeri 5 dakika olarak önerilmiştir⁴¹. KPR sırasında spontan hareketler ya da spontan solunum gibi vital bulgular varsa no-flow time dikkate alınmamalıdır. Hipotermi sağlanan hastalarda beyin ve kalp dokusu iskemiden korunduğu için bu hastalarda da no-flow time önemini yitirmektedir⁴².
⁴³. KPR başlanana kadar düşük kardiyak output ile geçen süre (low-flow time) ile ilgili kabul edilmiş bir limit henüz bulunmamaktadır.

Bazı çalışmalarda hastane içi gelişen kardiyak arrestte hastane dışındakilere göre ECMO'dan daha fazla fayda gördüğü öne sürülmüştür³⁷ ve ECMO başlanması için cut-off değeri 30 dak olarak önerilmiştir⁴⁴. ECPR uygulanan refrakter hastane dışı kardiyak arrestte hayatta kalma oranı %27,6 olarak raporlanmıştır (48). Çok iyi bilinmektedir ki KPR süresi kadar KPR kalitesi de nörolojik sonuçlar üzerinde etki göstermektedir. KPR sırasında $ETCO_2$

kardiyak atımı indirekt olarak göstermektedir. KPR kalitesi için 20 dak KPR sonrası ETCO_2 10 mm Hg'nın altında olması kötü prognozu göstermekte ve hasta için ölüm durumu söz konusu olduğundan ECMO uygulaması düşünülmemelidir.

Refrakter kardiyak arrestte ECMO uygulanacak hasta seçiminde izlenmesi önerilen şema Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Refrakter Kardiyak arrestte ECMO için Akış Şeması

Buna göre 15 dak uzun süren KPR yapılan hastalarda komorbidite yoksa, no-flow time <6 dk, low-flow time <45 dk ve ETCO_2 >10 mmHg ise ECMO düşünülmemelidir.

İpuçları

- ❖ Kardiyojenik şok, revaskülarizasyon ve farmakolojik tedavilere rağmen mortalitesi yüksek olan oldukça riskli bir gruptur. Başlangıç tedavilerine erken yanıt vermeyen ya da hemodiamik kararlılık göstermeyen hastalarda erken dönemde mekanik destek tedavisine başlanmalıdır.
- ❖ Ciddi biventriküler yetersizlikte sağ ve sol perkütanöz mekanik destek ve VA ECMO uygulanmalıdır.
- ❖ Cerrahi ventriküler destek cihazları için aday olan ya da çabuk toparlanması beklenen (fulminan miyokardit gibi) hastalarda akut dekompanze kalp yetersizliği gelişmişse ve başlangıç tedavilerine yanıt alınamıyorsa erken dönemde mekanik destek tedavisi düşünülmelidir.
- ❖ Mekanik destek tedavileri farmakolojik tedavilere göre daha iyi hemodinamik destek sağlar
- ❖ Refrakter kardiyak arrest, mekanik destek tedavisi için acil endikasyondur. VA ECMO en kısa sürede başlanmalıdır
- ❖ Refrakter kardiyak arrestte ECPR uygulamasından daha çok fayda görecektir hasta popülasyonunu belirlemek için kontrollü klinik çalışmalar gereklidir

KAYNAKLAR

1. Antonelli M, Levy M, Andrews PJ, et al. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. Intensive care medicine 2007;**33**(4):575-90.
2. Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. Circulation 2008;**117**(5):686-97.
3. Hasdai D, Topol EJ, Califf RM, et al. Cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes. Lancet (London, England) 2000;**356**(9231):749-56.
4. Goldberg RJ, Samad NA, Zarzebski J, et al. Temporal trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. New England Journal of Medicine 1999;**340**(15):1162-68.
5. Ellis TC, Lev E, Yazbek NF, et al. Therapeutic strategies for cardiogenic shock, 2006. Current treatment options in cardiovascular medicine 2006;**8**(1):79-94.
6. Page DL, Caulfield JB, Kastor JA, et al. Myocardial changes associated with cardiogenic shock. New England Journal of Medicine 1971;**285**(3):133-37.
7. ALONSO DR, Scheidt S, Post M, et al. Pathophysiology of cardiogenic shock: quantification of myocardial necrosis, clinical, pathologic and electrocardiographic correlations. Circulation 1973;**48**(3):588-96.
8. Thiele H, Zeymer U, Neumann F-J, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. New England Journal of Medicine 2012;**367**(14):1287-96.
9. Vallabhajosyula S, O'Horo JC, Antharam P, et al. Concomitant intra-aortic balloon pump use in cardiogenic shock requiring veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review and meta-analysis. Circulation: Cardiovascular Interventions 2018;**11**(9):e006930.
10. Li Y, Yan S, Gao S, et al. Effect of an intra-aortic balloon pump with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation on mortality of patients with cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2019;**55**(3):395-404.

11. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;**61**(4):e78-e140.
12. Sjaauw KD, Engström AE, Vis MM, et al. A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? *European heart journal* 2009;**30**(4):459-68.
13. Patel MR, Smalling RW, Thiele H, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation and infarct size in patients with acute anterior myocardial infarction without shock: the CRISP AMI randomized trial. *Jama* 2011;**306**(12):1329-37.
14. Thiele H, Schuler G, Neumann F-J, et al. Intraaortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: design and rationale of the Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II (IABP-SHOCK II) trial. *American heart journal* 2012;**163**(6):938-45.
15. de Waha S, Desch S, Eitel I, et al. What is the evidence for IABP in STEMI with and without cardiogenic shock? *Therapeutic advances in cardiovascular disease* 2012;**6**(3):123-32.
16. Stewart GC, Givertz MM. Mechanical circulatory support for advanced heart failure: patients and technology in evolution. *Circulation* 2012;**125**(10):1304-15.
17. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, et al. Fifth INTERMACS annual report: risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. *The Journal of heart and lung transplantation* 2013;**32**(2):141-56.
18. Smedira NG, Moazami N, Golding CM, et al. Clinical experience with 202 adults receiving extracorporeal membrane oxygenation for cardiac failure: survival at five years. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2001;**122**(1):92-102.
19. Rastan AJ, Dege A, Mohr M, et al. Early and late outcomes of 517 consecutive adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postcardiotomy cardiogenic shock. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2010;**139**(2):302-11. e1.
20. Samuels LE, Kaufman MS, Thomas MP, et al. Pharmacological criteria for ventricular assist device insertion following postcardiotomy shock: experience with the Abiomed BVS system. *Echocardiography* 1985;**2**(4):288-93.
21. Pae Jr WE, Miller CA, Matthews Y, et al. Ventricular assist devices for postcardiotomy cardiogenic shock: a combined registry experience. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1992;**104**(3):541-53.
22. Curtis JJ, McKenney-Knox CA, Wagner-Mann CC. Postcardiotomy centrifugal assist: a single surgeon's experience. *Artificial organs* 2002;**26**(11):994-97.
23. Akay MH, Gregoric ID, Radovancevic R, et al. Timely use of a CentriMag heart assist device improves survival in postcardiotomy cardiogenic shock. *Journal of cardiac surgery* 2011;**26**(5):548-52.
24. Magovern GJ, Magovern JA, Benckart DH, et al. Extracorporeal membrane oxygenation: preliminary results in patients with postcardiotomy cardiogenic shock. *The Annals of thoracic surgery* 1994;**57**(6):1462-70.
25. Hsu P-S, Chen J-L, Hong G-J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock after cardiac surgery: predictors of early mortality and outcome from 51 adult patients. *European journal of cardio-thoracic surgery* 2010;**37**(2):328-33.
26. Bréchet N, Demondion P, Santi F, et al. Intra-aortic balloon pump protects against hydrostatic pulmonary oedema during peripheral venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 2018;**7**(1):62-69.

27. Peberdy MA, Kaye W, Ornato JP, et al. Cardiopulmonary resuscitation of adults in the hospital: a report of 14 720 cardiac arrests from the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation. *Resuscitation* 2003;**58**(3):297-308.
28. Massetti M, Tasle M, Le Page O, et al. Back from irreversibility: extracorporeal life support for prolonged cardiac arrest. *The Annals of thoracic surgery* 2005;**79**(1):178-83.
29. Girotra S, Nallamothu BK, Spertus JA, et al. Trends in survival after in-hospital cardiac arrest. *New England Journal of Medicine* 2012;**367**(20):1912-20.
30. Tunstall-Pedoe H, Bailey L, Chamberlain D, et al. Survey of 3765 cardiopulmonary resuscitations in British hospitals (the BRESUS Study): methods and overall results. *Bmj* 1992;**304**(6838):1347-51.
31. Chamberlain D. Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest: BMJ Publishing Group Ltd, 2010.
32. Simpson PM, Goodger MS, Bendall JC. Delayed versus immediate defibrillation for out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Resuscitation* 2010;**81**(8):925-31.
33. Abella BS, Alvarado JP, Myklebust H, et al. Quality of cardiopulmonary resuscitation during in-hospital cardiac arrest. *Jama* 2005;**293**(3):305-10.
34. Stub D, Bernard S, Duffy SJ, et al. Post cardiac arrest syndrome: a review of therapeutic strategies. *Circulation* 2011;**123**(13):1428-35.
35. Chen Y-S, Lin J-W, Yu H-Y, et al. Cardiopulmonary resuscitation with assisted extracorporeal life-support versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with in-hospital cardiac arrest: an observational study and propensity analysis. *The Lancet* 2008;**372**(9638):554-61.
36. Chen Y-S, Chao A, Yu H-Y, et al. Analysis and results of prolonged resuscitation in cardiac arrest patients rescued by extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;**41**(2):197-203.
37. Kagawa E, Inoue I, Kawagoe T, et al. Assessment of outcomes and differences between in-and out-of-hospital cardiac arrest patients treated with cardiopulmonary resuscitation using extracorporeal life support. *Resuscitation* 2010;**81**(8):968-73.
38. Mégarbane B, Leprince P, Deye N, et al. Emergency feasibility in medical intensive care unit of extracorporeal life support for refractory cardiac arrest. *Intensive care medicine* 2007;**33**(5):758-64.
39. Kjærgaard B, Frost A, Rasmussen BS, et al. Extra corporeal life support makes advanced radiologic examinations and cardiac interventions possible in patients with cardiac arrest. *Resuscitation* 2011;**82**(5):623-26.
40. Daubin C, Lehoux P, Ivascau C, et al. Extracorporeal life support in severe drug intoxication: a retrospective cohort study of seventeen cases. *Critical Care* 2009;**13**(4):R138.
41. Guidelines for indications for the use of extracorporeal life support in refractory cardiac arrest. French Ministry of Health. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*; 2009.
42. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *New England Journal of Medicine* 2002;**346**(8):557-63.
43. Scirica BM. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Circulation* 2013;**127**(2):244-50.
44. Avalli L, Maggioni E, Formica F, et al. Favourable survival of in-hospital compared to out-of-hospital refractory cardiac arrest patients treated with extracorporeal membrane oxygenation: an Italian tertiary care centre experience. *Resuscitation* 2012;**83**(5):579-83.