

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Az Országos Mentőszolgálat Észak-alföldi régiójában kidolgozott betegút modell és cardiobeeperes, prehospitalis döntéstámogató rendszer hatása az acut coronaria syndromás betegek morbiditási és mortalitási mutatóinak változására

Dr. Pápai György

Témavezető: Prof. Dr. Édes István



**DEBRECENI EGYETEM
Laki Kálmán Doktori Iskola**

Debrecen, 2018

Az Országos Mentőszolgálat Észak-alföldi régiójában kidolgozott betegút modell és cardiobeeperes, prehospitális döntéstámogató rendszer hatása az acut coronaria syndromás betegek morbiditási és mortalitási mutatóinak változására

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Pápai György, általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Laki Kálmán Doktori Iskola Kardiovaszkuláris megbetegedések programja keretében

Témavezető: Prof. Dr. Édes István, az MTA doktora

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Kappelmayer János, az MTA doktora
tagok: Dr. Sepp Róbert, az MTA doktora
Dr. Lőrincz István, PhD

A doktori szigorlat helyszíne és időpontja:

Debreceni Egyetem ÁOK Belgyógyászati Intézet könyvtára
2019. március 6, 11óra

Az értekezés bírálói: Prof. Dr. Tóth Kálmán, az MTA doktora
Dr. Szabó Zoltán, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Kappelmayer János, az MTA doktora
tagok: Dr. Sepp Róbert, az MTA doktora
Dr. Lőrincz István, PhD
Prof. Dr. Tóth Kálmán, az MTA doktora
Dr. Szabó Zoltán, PhD

Az értekezés védésének helyszíne és időpontja:

Debreceni Egyetem ÁOK Belgyógyászati Intézet A épület tanterme
2019. március 6, 13óra

Bevezetés, történeti áttekintés, technikai háttér

A WHO 2011-es éves jelentésében (European health report 2011) az olvasható, hogy az Európában lévő országok régióit tekintve összesen három földrajzi egységben észlelték az elmúlt egy-két évben a túlélési mutatók jelentős javulását (a morbiditási és mortalitási arányszámok jelentős csökkenését) a kardio- és cerebrovaszkuláris illetve az onkológiai betegségek tekintetében. Ebből a háromból az egyik földrajzi egység Magyarország Észak-alföldi régiója volt. Meglepő volt ez talán minden érintett részére, de az előző évek kemény és következetes egészségügyi menedzsmenti munkájának itt volt az eredménye, a világ is felfigyelt Magyarországra e kis régiójára.

A kardiovaszkuláris halálozás csökkenésében kiemelkedő szerepe volt a percutan coronaria intervenció (PCI) központok telepítésének, valamint az OMSZ részéről a betegek legmagasabb szintű, egységes protokoll szerinti helyszíni ellátásának és a régióban kidolgozott optimális betegút rendszernek. Mindezeknek köszönhetően régióinkban a STEMI összesített halálozási arányszámában a KSH adatai alapján is nagymértékű mortalitási csökkenés észlelhető. (a KSH adatai alapján az Észak-alföldi régióban 2005-2008 között 35,0 %-kal csökkent a STEMI-ben szenvedő betegek halálozása)

Véleményem szerint ez a jelentős STEMI halálozás csökkenés alapjául szolgálhattak az alábbi, kardiovaszkuláris területet megerősítő tényezők:

- A betegút-rendszer szakmai alapokon történő kidolgozása, fenntartása és rendszerkontrollja;
- PCI Centrumok megnyitása Debrecenben, majd Nyíregyháza és Szolnok városokban;
- TTEKG rendszer bevezetése a régióban.

Szabolcs-Szatmár-Bereg megye területét kettéosztottuk a szakma szabályainak megfelelő betegút modell kidolgozása kapcsán. Ez azt jelentette, hogy a STEMI első három órájában 60 perc állt rendelkezésünkre a betegek PCI centrumba történő beszállítására a coronaria intervenció sikeres elvégzéséhez. Három és 12 óra közötti panaszok esetén viszont ettől több időnk volt, 90 perc alatt kellett beérnünk a Debreceni Kardiológiai Központba, mint a régió akkori egyedüliként működő PCI Centrumába (az abban az időszakban érvényes STEMI ellátási eljárásrend alapján). Amennyiben erre nem volt lehetőségünk, vagy a beteg a PCI kezelést elutasította, helyszíni trombolízist kell alkalmaznunk. Emiatt a megye külső, Debrecenre csak 90 perccel túl elérni képes területeire a legmodernebb vérrögoldó

készítményeket (Actylase) helyeztük ki és az ott dolgozó mentőtisztjeinket felkészítettük szakmailag erre a beavatkozásra egy két napos akkreditált képzés és EKG oktatás keretein belül.

Regionális (egyedi) beszerzések alapján sikerült – az OMSZ-nál egyébként nem rendszeresített – Na-heparin és clopidogrel hatóanyag tartalmú készítményeket is kihelyezni a roham- és esetkocsikra (a Mentőszolgálatnál országosan történő hivatalos bevezetése előtt 2-3 évvel). Tevékenységünket egy véletlenül jött lehetőséggel is ki tudtuk egészíteni, ugyanis egy magyarországi szolgáltató adományaként az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) által is finanszírozott lehetőség formájában a kiemelt kocsikra TTEKG készülékeket (cardiobeeper) helyezhettünk el, megerősítve ezzel a helyszíni ellátás szakmai színvonalát.

Ezen TTEKG készülékek segítségével a betegről a helyszínen elkészített EKG-t egy percen belül el tudtuk küldeni a Kardiológiai Központ Intenzív Osztályára. Az ott dolgozó kardiológus kolléga az EKG kép alapján döntött a helybiztosításról. Telefonos megbeszélés során át lehetett tekinteni a beteg paramétereit, tüneteit, EKG eltéréseit, valamint érkezésének időpontját. Ezen kívül a rendszer speciális konzultációs lehetőséget is biztosíthat: bajtársaink több ízben kérték a látott EKG kép alapján a kardiológus azonnali terápiás véleményét. Az OMSZ Észak-alföldi régiójának Szabolcs-Szatmár-Bereg megyéjében 1 roham- és 8 esetkocsira helyeztünk ki TTEKG készülékeket, melyek segítségével 2006. november 1-től ezek az egységek megkezdték a helyszínről a kardiológiai ellátást igénylő betegek EKG felvételeinek transztelefonikus úton történő továbbítását.

2010. márciusáig a régióban még több olyan mentőegységre is felkerült a TTEKG készülék, amelyeken nem dolgozik orvos vagy mentőtiszt, csak mentőápoló és gépkocsivezető. Így az Észak-alföldi régió mind a 44 mentőállomására került TTEKG készülék, teljesen lefedve ezzel a régió mentési térképét és biztosítva az egyenlő kardiológiai hozzáférés lehetőségét a betegek számára az ország keleti részén.

A STEMI kezelésében a legfontosabb célunk a betegek mielőbbi reperfúziós kezelésre juttatása, mindenfajta vizsgálatot, beavatkozást, eljárást, diagnosztikát ennek a célnak kell alárendelni. A legutóbbi irányelvek kimondják, hogy az ACS időben történő diagnosztikája a sikeres kezelés kulcsa. Ez különösen igaz az STEMI-ben szenvedő betegek esetében. A szívbetegséggel kapcsolatos sürgősségi állapotokban a korai diagnózis és a késedelmek megelőzése döntő fontosságú, mivel ez javítja az eredményeket és a kimenetelt. A STEMI esetében a nagyon korai szakasz a legkritikusabb időszak, amely alatt a betegnél szívmegállás,

és egyéb komplikációk következhetnek be. Ezen kívül minél korábbi a kezelés (reperfúziós terápia), annál nagyobb a jótékony hatás („az idő =szívizom”).

Tekintettel arra, hogy a PCI centrumok telepítése az utóbbi években tervszerű és logisztikailag is megalapozott volt, a helyszínen lévő mentőegységektől is elvárás a minél pontosabb diagnózis felállítása és a PCI-be vezető betegutak betartása. Ennek egyik legfőbb előnye, hogy a beteg a lehető legrövidebb időn belül, köztes kórház kikerülésével kerülhet a PCI Centrumba. Azonban az is legalább ennyire fontos, hogy a centrumokba ne kerüljön invazív terápiára nem szoruló beteg, hiszen ez szükségtelenül terheli az ellátó központokat, a mentőszolgálatot és feleslegesen nagy terhet ró a betegre és családjára is.

A TTEKG úgy tűnik mind a két probléma kiküszöbölésére megfelelő megoldást jelent. Ez a rendszer általában magába foglalja egy a helyszínen rögzített hagyományos EKG közvetlen továbbítását telefonon keresztül, amit aztán a kardiológiai központokban számítógépen alakítanak vissza szokásos EKG-vá analóg leképezett formátumban

Jelenleg az IMS Kft által biztosított rendszer 18 központban biztosítja az ellátást 24 órás felügyelettel, ezzel lefedve Magyarország egész területét kardiológiai telekommunikációs-konzultációs szempontból. Így valósulhatott meg az, hogy az OMSZ jelenleg már valamennyi egységére telepített TTEKG készülékei segítségével a nap bármely időszakában, az országban bárhol a releváns panasszal bíró betegekről azonnal jól értékelhető EKG jel küldhető a regionálisan meghatározott központba, ahol azt kardiológus azonnal értékeli és a TETRA rendszerünkön keresztül, védett vonalon át korrekt terápiás segítséget nyújt.

A TTEKG rendszer felépítése

A transztelefonikus EKG rendszer egy irányító és elemző központhoz csatolt transzducerek hálózata, melynek kommunikációs bázisa a telefon és az e-mail. A rendszer egyik oldalán a mentőápoló, mentőtiszt vagy mentőorvos, a házi orvos vagy az ügyeleti szolgálatban dolgozó orvos illetve nagyon sok esetben maga a beteg áll, míg a másik térfélen az értékelő központ szakemberei (asszisztens, szakorvos) helyezkednek el.

A készülék kiadásának legfontosabb szakmai indikációi a sürgősségi ellátás keretében:

- Minden életveszélyes sürgősségi állapotban (kóma, eszméletlenség, syncope, hypotonia, shock, mellkasi fájdalom szindróma stb.) a kardiális háttér tisztázására,
- Életveszélyes ritmuszavarok felderítése (kamrai tachycardia, nagy frekvenciájú pitvarfibrilláció, túl szapora vagy túl lassú szív működés stb.).

- Akut koronária szindróma (STEMI, NSTEMI, instabil angina, újraélesztés utáni állapot stb.) diagnosztikája.

A rendszer kiválóan alkalmas egyéb differenciál-diagnosztikus problémák illetve a betegek nyomon követésének megoldására is (ritka ritmuszavarok, angina igazolása, elektrolit zavar felismerése, intervenció vagy szívműtét utáni állapotok kontrollja, betegellenőrzés, gondozás, stb.). Ezekben az esetekben az orvos általában 1-2 hét időtartamra kiadja a betegnek a felvevő egységet annak érdekében, hogy a panasz jelentkezése esetén tisztázódjon az EKG klinikai háttere.

Célkitűzések

A jelen tanulmány célja a TTEKG klinikai hasznosságának (hatékonyságának) vizsgálata STEMI-ben. A TTEKG klinikai hatékonyságának vizsgálatára több klinikai tanulmányt végeztünk, melyek kapcsán számos különböző paramétert vizsgáltunk:

- 1) Megvizsgáltuk, hogy mennyiben alkalmas a TTEKG a STEMI-ben szenvedő betegek irányítására/diagnosztikájára (a rendszer validálása)?
- 2) Vizsgáltuk a TTEKG klinikai hatékonyságát STEMI-ben:
 - a PCI késési időkre (ajtó-kanül és ajtó-ballon idők),
 - a kórházba szállítást megelőző gyógyszeres terápiára és
 - a kórházi halálozásra vonatkozóan.
- 3) Logisztikai regresszióval olyan prehospitális tényezőket (TTEKG, prehospitális gyógyszeres terápia, demográfiai adatok, kísérő betegségek stb.) kerestünk, amelyek STEMI-ben prognosztikus szempontból befolyásolták a kórházi halálozást. Elsősorban arra voltunk kíváncsiak, hogy STEMI-ben a TTEKG alapján történő konzultáció és triage mennyiben tekinthető önálló prognosztikus tényezőnek (prediktornak)?

Módszerek

A TTEKG rendszer validálása

A klinikai validáláshoz a 2008.01.01-től 2008.06.30-ig terjedő időszakban megvizsgáltuk, hogy mennyire lehet jól értékelni a beküldött TTEKG hívásokat. A vizsgált időszakban a transztelefonikus hívások száma 11052 db volt, ami nem csak az OMSZ-tól

érkezett, hanem döntően a betegekhez kihelyezett készülékekről történt meg a jeladás. A 11052 hívásból az OMSZ részéről mindössze 378 db (3,44%) érkezett.

A TTEKG klinikai hatékonysága STEMI-ben

A TTEKG klinikai hasznosságának (hatékonyságának) vizsgálatát STEMI-ben 2009. január 1 és 2010. december 31 között végeztük Magyarország Észak-alföldi Régiójában (körülbelül 1.500.000 lakos) a Debreceni Egyetem és az OMSZ együttműködésével. A TTEKG-val támogatott csoportban összesen 397 beteg volt (TTEKG csoport), míg a kontrollcsoport 379 betegből állt, akiket TTEKG készítése nélkül szállítottak a PCI központba.

Ebben az időszakban összesen 48 mentőegység nyújtott TTEKG-val megerősített sürgősségi ellátást a régióban. Minden egységet egyformán szereltek fel mind hagyományos EKG-val, mind akkumulátoros meghajtású 12 elvezetéses, hordozható TTEKG rendszerrel (HeartView P12/8 Plus (Aerotel)). A mentőegységeken a betegellátást orvos vagy mentőtiszt által vezetett team végezte, akiket korábban már megfelelő szinten megtanítottak a magas színvonalú sürgősségi kardiológiai ellátásra. A TTEKG elkészítése és elküldése a PCI központ részére nem volt kötelező, a mentőegység vezetőjének döntésén alapult.

A TTEKG alkalmazását követően, a diagnózisról, terápiáról és a közvetlen szállításról (direkt transzport) szóló döntést a mentőszolgálat egységvezetője és a PCI központ szakorvosai közösen hozták meg. A TTEKG rögzítése és továbbítása körülbelül 3 perc volt. Az EKG jel továbbítását követően (körülbelül 50 másodperc alatt) egy rövid konzultáció során megvitatták a beteg minden fontos klinikai adatát (köztük az TTEKG eredményeket), a tervezett gyógyszerelést valamint a beteg szállításának körülményeit. Minden TTEKG-jel adatátvitelt az OMSZ rádiórendszerén keresztül hajtottak végre (TETRA). A PCI központba érkezést követően, azonnal megtörtént a kardiológus általi betegvizsgálat és az esetek többségében megerősítést nyert a STEMI diagnózisa. A betegeket ezután azonnal átvitték a katéteres laboratóriumba primer PCI beavatkozásra.

A tanulmány időtartama alatt összesen 1564 beteget vizsgáltak meg mellkasi fájdalommal, közülük 801 esetben diagnosztizáltak a kórházba szállítás előtt STEMI-t. Ebből a számból végül is a STEMI végleges diagnózisát 776 beteg esetében állapították meg. A többi 25 betegnél az ST szakasz emelkedését egyéb okok idézték elő (koronária spazmus, szívizomgyulladás stb.). A vizsgálatból ezt a 25 beteget kizártuk, ennek köszönhetően végül is a TTEKG csoportban 397 beteg, míg a kontrollcsoportba 379 beteget került be.

A kórházi halálozás prognosztikus tényezőinek vizsgálata STEMI-ben

A logisztikai klinikai vizsgálatokhoz ugyanezt a STEMI adatbázist két egyéb csoportra osztottuk, nevezetesen:

- a kórházban elhunyt betegekre ($n=49$) és a
- kórházi túlélőkre (kontroll, $n=726$).

A logisztikai klinikai vizsgálatok során az akut szívelégtelenség (AHF) meghatározása Killip osztályozás szerint történt. Az infarktusért felelős ér koronária áramlásának (TIMI grade) meghatározása vizuálisan történt közvetlenül a PCI előtt.

Eredmények

A TTEKG rendszer validálása

A kezdeti időszakban megvizsgáltuk, hogy mennyire lehet jól értékelni a beküldött transztelefonikus hívásokat, amelyek a 2008.01.01 – 2008.06.30-ig terjedő időszakban az alábbiak szerint alakultak. A vizsgált időszakban a transztelefonikus hívások száma 11052 db volt, ezekből a hívásokból 378 az OMSZ részéről érkezett (3,44%). Feldolgozott, értékelhető adatokat tartalmazó, nem ismételt hívás 338 történt, 33 esetben megismételt jelküldésre volt szükség.

A betegutak a következőképpen alakultak:

- Transztelefonos EKG küldést követően felvétel a klinikára: 56 eset (16,6%)
- Területi kórház és nem kerül további átadásra: 246 eset (72,7%)
- Területi kórház, majd átvétel a Klinikára 28 eset (8,3%)
- Nem tudjuk, mi történt a beteggel ezt követően: 8 eset (2,4%)

Közvetlenül a klinikára felvett betegek száma 56 volt. Ezen esetekben a TTEKG jel értékelhetősége a következőképpen alakult:

- Jól értékelhető: 27 eset (48,2 %)
- Korlátozottan értékelhető: 23 eset (41,1%)
- Nehezen értékelhető/értékelhetetlen: 6 eset (10,7%)

A jól értékelhető TTEKG-kon STEMI 24 esetben volt, ebből 23 esetben történt koronarográfia. Ebből csak 1 esetben nem volt szignifikáns eltérés a koronárián, 22 esetben coulpit lézió tágítás és stent implantáció történt. A jól értékelhető EKG-kon egyéb kóros eltérés

3 esetben volt (pitvar-kamrai disszociáció, újonnan kialakult jobb Tawara-szár blokk, kamrai tachycardia).

A korlátozottan értékelhető EKG-kon STEMI 20 esetben, NSTEMI 2 esetben és kamrai tachycardia 1 esetben volt diagnosztizálható. Koronarográfiát végeztek 21 esetben, STEMI EKG esetében 18 alkalommal coulprit lézió tágítás és stent implantáció is történt, a vizsgálat során 1 betegnél nem volt szignifikáns eltérés a koronárián, 1 alkalommal pedig jól vezető stentet találtunk. NSTEMI EKG esetén szintén 1 alkalommal coulprit lézió tágítás és stent implantáció volt a megoldás.

Értékelhetetlen volt a transztelefonikus jel, de egyeztetés alapján a klinikára szállított betegekből mind a 6 esetben STEMI igazolódott a készített EKG-n, mindenkinél PCI és stent implantáció volt szükséges a teljes revaszkularizációhoz.

A TTEKG klinikai hatékonysága STEMI-ben

A TTEKG csoport és a kontrollcsoport viszonylag jól összeválogatott volt, beleértve a kockázati tényezőket és a korábbi kórtörténetet. A kontrollcsoportban a TTEKG csoporthoz képest kicsit magasabb volt azon betegek száma, akiknek a kórtörténetében korábbi szívinfarktus szerepelt, de a különbség nem volt szignifikáns ($p=0,0885$).

Minden beteg mindkét csoportban azonnali szívkatóterezéssel esett át és 381 beteg esetében végeztek PCI-t a TTEKG csoportban (93,5%), míg a kontrollcsoportban 351 beteg esetében (92,6%) volt szükség intervencióra. Azon betegek közül, akiknél nem végeztek PCI-t, később 7 beteget küldtek szívkoszorúér bypass műtétre, a többi betegnek pedig további konzervatív belgyógyászati kezelést javasoltak. Trombolitikus terápiát egy beteg esetében sem alkalmaztak, ezen kívül egy betegnek se volt szüksége sürgősségi bypass műtétre.

Stenteket a betegek 93,5%-nál alkalmaztak, míg a betegek 25,7%-nál volt szükség glikoprotein IIb/IIIa receptor gátlók (GP IIb/IIIa gátlók) kezelésre (25,0% a TTEKG csoportban, és 26,0% a kontrollcsoportban). A stent beültetést tekintve nem volt jelentős különbség a két csoport között. A TTEKG csoportban sokkal gyakrabban alkalmaztak Na-heparint (5000 NE) és kábító fájdalomcsillapítót, mint a kontroll csoportban. Ugyanakkor, a nitrátokat sokkal nagyobb arányban alkalmazták a kontroll csoportban. A többi gyógykezelés esetében (aszpirin, és/vagy clopidogrel, atropin és béta-blokkolók) nem volt jelentős különbség a két csoport között.

A PCI központtól való távolság szignifikánsan hosszabb volt a TTEKG csoportban a kontrollcsoporthoz képest ($55,2 \pm 34,2$ vs. $39,4 \pm 32,2$ km). Következésképpen a szállítási időt szignifikánsan hosszabbnak találtuk a TTEKG csoportban. Amikor azonban a távolság/szállítási idő arányokat számítottuk ki, végeredményben a mentőegységek szállítási gyorsasága némileg nagyobb volt a TTEKG csoportban, mint a kontrollcsoportban (1,03 vs. 0,96 km/perc).

A PCI-vel kapcsolatos késések idejének vizsgálata azt mutatta, hogy mind az ajtó-kanül behelyezési idő, mind az ajtó-ballon idő kissé, de szignifikánsan rövidebb volt a TTEKG csoportban, mint a kontroll csoportban. A kórházi tartózkodás átlagos hossza a TTEKG csoport betegei esetében 6,99 nap volt, szemben a kontrollcsoport betegei esetében a 6,94 nappal ($p=0,8146$). A kórházon belüli halálozási arány 4,28% volt a TTEKG csoportban a kontrollcsoport 8,44%-hoz képest.

A kórházi halálozás prognosztikus tényezőinek vizsgálata STEMI-ben

Ebbe a tanulmányba összesen 775 STEMI-s beteget vontunk be (49 beteg a kórházban elhunytak csoportjában és 726 beteg a kontrollcsoportban). A két csoport viszonylag jól illeszkedett egymáshoz, beleértve a kockázati tényezőket és a korábbi kórtörténetet is. A kórházban elhunytak csoportjában a betegek azonban szignifikánsan ($p=0,0006$) idősebbek voltak a kontrollcsoporthoz képest. Arányait tekintve lényegesen ($p=0,0361$) több TTEKG alapú konzultációt folytattak a kontrollcsoportban a kórházban elhunytak csoportjához képest.

A prehospitális AHF előfordulása és a sikeres újraélesztés - ahogy arra számítottunk - jelentősen nagyobb arányú volt a kórházban elhunytak csoportban a kontrollcsoporthoz képest. A prehospitális orvosi kezelés kapcsán a kontrollcsoportban a mentőegységek vezetői vagy a kardiológusok lényegesen több acetilszalicilsavat (ASA)/clopidogrelt, Na-heparint (5000 NE bólus), alacsony dózisú nitroglicerint infúziót és GP IIb/IIIa inhibitor (eptifibatid) alkalmaztak. A legtöbb esetben a GP IIb/IIIa inhibitor alkalmazása (>90%) a katéteres laborban történt. Ugyanakkor, a kórházban elhunytak csoportjában szignifikánsan több atropint és intravénás inotróp gyógyszert alkalmaztak a kórházi felvétel előtt a kontroll csoporthoz képest.

A koszorúér angiogramok vizsgálata azt mutatta, hogy a PCI előtti teljes elzáródások százalékos aránya a kórházban elhunytak csoportjában szignifikánsan magasabb volt a kontrollcsoporthoz képest ($p=0,0462$). A teljes elzáródások többsége (>90%) mindkét csoportban megnyitható volt a PCI során. A teljes elzáródásokhoz hasonlóan a PCI előtti koszorúéren belüli trombusok száma szintén magasabb volt a kórházban elhunytak

csoportjában a kontrollhoz képest (80,03% vs. 64,81%, $p=0,0883$), de a különbség nem volt szignifikáns. Az ajtó-kanül és ajtó-ballon idők szignifikánsan hosszabbak voltak a kórházban elhunytak csoportjában.

A csoportok közötti összehasonlítás során szignifikáns ($p<0.05$) különbséget mutató paraméterek esetében a kórházi halálozás szempontjából (egyváltozós logisztikai regresszióval) kiszámítottuk a rizikóhányadosokat és a 95 %-os konfidencia intervallumot. Ezzel a statisztikai megközelítéssel azt találtuk, hogy a különböző gyógyszeres terápiás beavatkozások, a TTEKG alkalmazása és egyéb adatok szignifikánsan befolyásolják a kórházi halálozás rizikóját. Nevezetesen a Na-heparin, az ASA/clopidogrel, alacsony dózisu nitrát infúzió, eptifibatid alkalmazása és a TTEKG alapján történt triage csökkentette a kórházi halálozás rizikóját. Ugyanakkor az adatelemzésünk azt mutatta, hogy az életkor, az AHF jelenléte, a sikeres újraélesztés, az atropin, a pozitív inotrópok alkalmazása, az ajtó-kanül és az ajtó-ballon idők, illetve az infarktusért felelős coronaria PCI előtti teljes elzáródása szignifikánsan növelte a kórházi halálozás kockázatát.

Az egyváltozós logisztikai regresszióval szignifikáns eltérést mutató ($p<0.05$) változók esetében elvégeztük a több szempontos logisztikai regressziót, annak megállapítására, hogy mely paraméterek tekinthetők önálló prognosztikus tényezőknek (prediktoroknak). Eredményeink alapján a prehospitális gyógyszeres terápia szempontjából az ASA/clopidogrel (rizikó hányados 0,36, CI 0,15-0,89, $p<0,0271$) és a GP IIb/IIIa gátló (rizikó hányados 0,49, CI 0,24-0,99, $p=0,0476$) alkalmazása bizonyult önálló prediktornak a kórházi halálozás csökkentésére. Ugyancsak önálló prognosztikus tényezőnek bizonyult és csökkentette a kórházi halálozás rizikóját a TTEKG alapú triage (rizikó hányados 0,48, CI 0,25-0,92, $p=0,0261$).

Ugyanakkor önálló negatív prediktornak bizonyult (növelte a kórházban elhunyt betegek számát) az életkor (rizikó hányados 2,33, CI 1,58-3,43, $p=0,0001$), az AHF (rizikó hányados 3,98, CI 1,55-10,22, $p=0,0041$) és a sikeres prehospitális újraélesztés (rizikó hányados 5,85, CI 2,28-15,04, $p=0,0002$). Valamennyi egyéb vizsgált paraméter (Na-heparin, atropin, pozitív inotróp szerek és nitrát infúzió) nem bizonyult önálló prediktornak.

Végül, a PCI eljárás adatait vizsgálva (teljes elzáródás, szívkoszorúéren belüli trombus, TIMI áramlás, ajtó-kanül, ajtó-ballon idők) a kórházi halálozás legfontosabb független prediktora az infarktusért felelős artéria PCI előtti teljes elzáródása volt (rizikó hányados 5,92, CI 1,03-33,70, $p=0,0448$).

Megbeszélés

A TTEKG rendszer validálása

A vizsgált időszak tapasztalatai alapján kijelenthető, hogy a rendszer alkalmazása egyértelműen igazolta létjogosultságát, hiszen: 1) optimalizálta a betegutakat (a betegek a legrövidebb úton a legmagasabb szintű ellátó helyre kerülhettek), 2) nagymértékben mentesítette a feleslegesen megtett kilométerektől a mentőszolgálatot és a beteget (a végleges ellátó hely racionálisabb megválasztásával), 3) emellett tehermentesítette az indokolatlan szállítások kiszűrésével az intervenció centrumot is.

A rendszer használatából származó előnyök az akut kardiológiai ellátásban az alábbiakban összegezhetőek:

- Csökken a téves EKG diagnózisok száma;
- Optimalizálhatóak a betegutak;
- Direkt módon biztosítható a beteg elhelyezése/fogadása a PCI központban;
- Rövidül a beteg kórházba érkezésétől az invazív eljárás megkezdéséig eltelt idő;
- Nagyobb távolságban (>90 perc) lévő betegek esetében döntés a szisztémás trombolízisről;
- Konzultációs lehetőség a gyógyszeres/egyéb kezeléssel;
- Speciális ritmuszavarok esetében konzultációs lehetőség elektrofiziológus szakemberrel

A TTEKG klinikai hatékonysága STEMI-ben

Vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a regionális STEMI ellátási modell, melyben a mentőszolgálat dolgozói vagy önállóan, vagy TTEKG konzultációt követően szállították a betegeket a PCI központba, gyorsan és megfelelően működött. Érdekes módon nem várt különbséget észleltünk a két csoport kórházi halálozásában (TTEKG csoport 4,28% és kontroll csoport 8,44%), amit nehezen tudtunk magyarázni. Két fontos tényezőre gondoltunk: 1) a TTEKG alapú konzultáció javította a prehospitalis gyógyszeres kezelést és 2) a TTEKG csoportban gyorsult az ellátás (javultak az ajtó-kanül és ajtó-ballon idők).

Vizsgálatunkban jelentős különbségeket vettünk észre a mentőegységek által kezdeményezett kórházba szállítás előtti gyógyszeres kezelésben a csoportok között. A Na-heparint és a kábító fájdalomcsillapítót gyakrabban alkalmazták TTEKG alapú konzultációt

követően. Úgy tűnik, hogy a szakorvossal folytatott konzultáció megerősítette a STEMI feltételezett diagnózisát és ezt követően a mentőegység agresszívebb orvosi terápiát alkalmazott. A kontroll csoportban (TTEKG alapú konzultáció nélkül) kevésbé használták a Na-heparint és a fájdalomcsillapítót, de túlzott mértékben alkalmazták a nitrátokat.

Az adataink szerint a TTEKG csoportban gyorsabb kórházi ellátás volt megfigyelhető a kontroll csoporthoz képest. A PCI-vel kapcsolatos késési idők csökkenése valószínűleg a gyorsabb döntéshozatalnak/szállításnak, valamint a katéterező laboratóriumban történő gyorsabb előkészítésnek volt köszönhető. Érdekes módon a mentőegységek gyakrabban alkalmazták a TTEKG-t, ha a betegek feltalálási helye távolabb volt a PCI központtól.

Összefoglalva, a vizsgálatunkban bebizonyítottuk, hogy a TTEKG alkalmazása és a TTEKG alapú konzultáció a mentőszolgálat szakemberei és a szakorvosok között jelentősen javította STEMI betegek nagy csoportjában ($n=775$):

- a kórházba szállítás előtti egészségügyi ellátást,
- PCI késési időket és
- a kórházban történő halálozások arányát.

A kórházi halálozás prognosztikus tényezőinek vizsgálata STEMI-ben

Azt feltételeztük, hogy a kórházban elhunyt betegek számának csökkenése azzal magyarázható, hogy a TTEKG triage gyorsítja a betegellátást és javítja a prehospitális terápiát. A jelen vizsgálat adatai alapján azt találtuk, hogy az optimális prehospitális gyógyszeres terápia (ASA/clopidogrel, GP IIB/IIIa gátló és az alacsony dózisú nitrát adása) csökkentette: 1) az infarktusért-felelős koronária teljes elzáródását és 2) a kórházi halálozás rizikóját. Továbbá azt találtuk, hogy az ASA/clopidogrel, a GP IIB/IIIa gátló és a teljes koronária elzáródás önálló prediktornak bizonyult a kórházi halálozás csökkentésére.

Általánosan elfogadott, hogy a teljes koronária elzáródás és intrakoronáriás trombus képződés csökkenti a koronária áramlást, ami szívizom károsodáshoz és funkció veszteshez vezet. Jelen vizsgálatunkban mi is azt találtuk, hogy a Na-heparin, ASA és/vagy clopidogrel, valamint GP IIB/IIIa gátló szerek nem kellő használata fokozza a teljes koronária elzáródásra való hajlamot.

Korábbi tanulmányok a halálozás javulását összefüggésbe hozták a TTEKG és a triage hatására javuló és gyorsuló prehospitális ellátással (idő=szívizom). Saját adatbázisunk alapján

mi is azt találtuk, hogy a TTEKG-alapú triage önálló független prognosztikus tényező (prediktor) és szignifikánsan csökkenti a kórházi halálozást.

Jelen tanulmányunkban azt találtuk, hogy a sikeres újraélesztés és az AHF (Killip osztály>2) önálló, független prediktorai a kórházi halálozásnak. Ezek a megfigyelések jól összhangban vannak korábbi közleményekkel. Az újraélesztési folyamat során alkalmazott rutin gyógyszeres kezelés önmagában magyarázza, hogy a kórházban elhunytak csoportjában miért használtak lényegesen gyakrabban atropint és vénás pozitív inotróp szereket.

Eredményeink összefoglalva azt mutatják, hogy STEMI-ben a kórházi halálozás szignifikánsan csökkenthető TTEKG-val történő konzultációval és triage-al (ami javítja a prehospitalis gyógyszeres kezelést és a koronária áramlást). Adataink szerint: 1) TTEKG-alapú triage, 2) az optimális antitromboticus kezelés (ASA és/vagy clopidogrel és GP IIb/IIIa gátló szerek) és 3) az infarktusért felelős koronária átjárhatósága PCI előtt független, önálló prediktorok a kórházi halálozás csökkentésére STEMI-ben.

Az eredmények összefoglalása

Célkitűzés 1. Mennyiben alkalmas a TTEKG a STEMI-ben szenvedő betegek irányítására/diagnosztikájára (a rendszer validálása)?

A TTEKG észak-alföldi regionális bevezetését követően, a 2008. január 1 - 2008. június 30 közötti időszakban értékeltük az ACS vagy mellkasi fájdalom feltételezett diagnózissal az OMSZ által szállított betegek adatait. Összesen 56 eset került direkt transzportra. Az elvégzett TTEKG 50 esetben kiváló minőségű volt, és a TTEKG alapján történt meg a beteg irányítás. Hat beteg esetében a TTEKG minősége erősen korlátozottnak bizonyult, ezen esetekben a betegutakról a döntést konzultáció alapján végeztük. A TTEKG teljesítőképessége kiválónak bizonyult, ugyanis 50/50 esetben igazolódtott az ACS, a malignus ritmuszavar, vagy az ST elevációt okozó egyéb kardiológiai betegség.

A rendszer használatából származó előnyök az akut kardiológiai ellátásban az alábbiakban összegezhetőek: 1) csökkent a téves EKG diagnózisok száma, optimalizálhatóak a beteg utak, 2) direkt módon biztosítható a beteg elhelyezése/fogadása a PCI központban és 3) a TTEKG rendszer konzultációs lehetőséget nyújt a gyógyszeres/egyéb kezeléssel.

Célkitűzés 2. Vizsgáltuk a TTEKG klinikai hatékonyságát STEMI-ben a:

- *PCI késési időkre (ajtó-kanül és ajtó-ballon idők),*

- *kórházba szállítást megelőző gyógyszeres terápiára és*
- *kórházi halálózásra vonatkozóan.*

Vizsgálatunkban bizonyítottuk, hogy a TTEKG alkalmazása és a TTEKG alapú konzultáció a mentőszolgálat szakemberei és a szakorvosok között jelentősen javította STEMI-s betegek nagy csoportjában ($n=775$):

- a kórházba szállítás előtti orvosi ellátást (javult a prehospitalis gyógyszeres kezelés),
- PCI késési időket,
- a kórházban történő halálózások arányát.

Célkitűzés 3. Logisztikai regresszióval olyan prehospitalis tényezőket (TTEKG, prehospitalis gyógyszeres terápia, demográfiai adatok, kísérő betegségek stb.) kerestünk, amelyek STEMI-ben prognosztikus szempontból befolyásolták a kórházi halálózást. Elsősorban arra voltunk kíváncsiak, hogy STEMI-ben a TTEKG alapján történő konzultáció és triage mennyiben tekinthető önálló prognosztikus tényezőnek (prediktornak)?

Eredményeink azt mutatják, hogy STEMI-ben a kórházi halálózás szignifikánsan csökkenthető TTEKG-val történő konzultációval és triage-al (ami javítja a prehospitalis gyógyszeres kezelést és a koronária áramlást).

Adataink szerint: 1) TTEKG-alapú triage, 2) az optimális antitromboticus kezelés (ASA és/vagy clopidogrel és GP IIb/IIIa gátló szerek) és 3) az infarktusért felelős koronária átjárhatósága PCI előtt független, önálló prediktorok a kórházi halálózás csökkentésére STEMI-ben.

Új megállapítások

A TTEKG rendszer használata során az akut kardiológiai ellátásban:

- csökkent a téves EKG diagnózisok száma, optimalizálhatóak a beteg utak,
- direkt módon biztosítható a beteg elhelyezése/fogadása a PCI központban,
- a TTEKG rendszer konzultációs lehetőséget nyújt a gyógyszeres/egyéb kezeléstről.

Bebizonyosodott, hogy a TTEKG alkalmazása és a TTEKG alapú konzultáció a mentőszolgálat szakemberei és a szakorvosok között jelentősen javította STEMI-s betegek nagy csoportjában:

- a kórházba szállítás előtti orvosi ellátást,

- PCI késési időket,
- a kórházban történő halálozások arányát.

Eredményeink alapján állítható az, hogy STEMI-ben a kórházi halálozás szignifikánsan csökkenthető TTEKG-val történő konzultációval és triage-al.

Adataink szerint független, önálló prediktorok a kórházi halálozás csökkentésére STEMI-ben:

- a TTEKG-alapú triage,
- az optimális antitrombotikus kezelés
- az infarktusért felelős koronária átjárhatósága PCI előtt.

Summary

The efficacy of the transtelephonic ECG system (TTECG) in the management of ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) was examined with regard to the ambulance service contact and transport times, percutaneous coronary intervention (PCI)-related delay times, prehospital medical therapy and in-hospital mortality rate. The study was conducted in the north-eastern region of Hungary, as a collaborative effort between the University of Debrecen and the Hungarian National Ambulance Service. Out of the 776 patients recruited, the TTECG group comprised 397 patients, while 379 patients transported to the PCI centre without TTECG served as controls. The ambulance service contact and transport times demonstrated that recording and transmission of TTECG was feasible and fast. Significantly more patients received sodium heparin and narcotics in the TTECG group than among controls.

The door to sheath insertion and door to balloon times were both significantly shorter for the TTECG group than for controls. The in-hospital mortality rate was significantly lower in the TTECG group compared to controls. The findings clearly illustrate the value of TTECG in the regional management of STEMI patients, with significant shortening of the PCI-related delay times and improvements of the prehospital medical therapy and in-hospital mortality rate.

TTECG was hypothesized that the higher in-hospital survival rate could be due to improved TTECG-based pre-hospital management and consequently, better coronary perfusion of patients at the time of hospital admission. To test this hypothesis, our database of STEMI patients was evaluated retrospectively for predictors (including TTECG) that may influence in-hospital survival. The STEMI patients were divided into two groups, namely 1) hospital death patients ($n=49$) and 2) hospital survivors (control, $n=726$). Regarding pre-hospital medical

management, the TTECG-based triage and the administration optimal pre-hospital medical therapy (acetylsalicylic acid and/or clopidogrel, GP IIb/IIIa inhibitor and low-dose nitroglycerin infusion) were the most important independent predictors for a decreased hazard in our model. At the same time, age, acute heart failure [Killip class >2], successful pre-hospital resuscitation and total occlusion of the infarct-related coronary artery before PCI were the most important independent predictors for an increased hazard of in-hospital mortality.

In STEMI patients, 1) an early TTECG-based consultation and triage 2) optimal pre-hospital antithrombotic medical therapy and 3) the patency and better perfusion of the infarct-related coronary artery on hospital admission are important predictors of a lower in-hospital mortality rate.

Tárgyszavak: Transztelefonkus EKG, kardiovaszkuláris betegségek, akut koronária szindróma, mentőszolgálat, szívelégtelenség, ST elevációs miokardiális infarktus, szívkatéterezés, koronária áramlás, a halálozás klinikai prognosztikai tényezője,

Keywords: Transtelephonic ECG, cardiovascular disease, acute coronary syndrome, emergency medical services, congestive heart failure, STEMI, percutaneous coronary intervention, coronary artery flow, clinical predictors of mortality,

Saját közlemények jegyzéke

S1. Ezt a beteget elvesztettük volna, ha... (esetismertetés)

Pápai G, Rácz I, Mártai I, Gorove L, Göndöcs Z, Tóth G, Édes I. *Cardiologica Hungarica*, 41: 3-5, 2011.

S2. A transztelefonikus EKG rendszerrel szerzett kezdeti tapasztalatai az akut koronária szindróma prehospitalis ellátás során az észak-alföldi régióban.

Pápai G, Rácz I, Szabó G, Tóth G, Muzsik B, Mártai I, Göndöcs Z, Édes I. *Cardiologica Hungarica*. 40: 268-271, 2010.

S3. Transtelephonic electrocardiography in the management of patients with acute coronary syndrome.

Papai G, Racz I, Czuriga D, Szabo G, Edes IF, Edes I. *J Electrocardiol* 47: 294-299, 2014.

S4. The transtelephonic ECG-based triage is an independent predictor of decreased hospital mortality in patients with ST segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention.

Papai G, Csato G, Racz I, Szabo G, Barany T, Racz A, Szokol M, Sarman B, Edes IF, Czuriga D, Kolozsvari R, Edes I. J. Telemedicine Telecare. in press 2018.

S5. Szívinfarktus miatt kezelt betegek prehospitális késési idejének elemzése.

Jánosi A, Csató G, Pach F, Pápai G, Erdős G, Andréka P. in press 2018.

Köszönetnyilvánítás

Semmilyen munka nem jöhetne létre az alkotót támogató személyek, az adott témát alapjaiban jól ismerők és fejlesztők, innovatív emberek és a támogató család nélkül.

Ebben az esetben is így történt, az értekezés és a közlemények elkészítése során kiemelkedő szerepet játszott a végső eredmény elérésében Prof. Dr. Édes István, a DE KK Kardiológiai Intézetének Igazgatója, akinek szakmai tudásához nem férhet kétség, és akinek a folyamatos háttértevékenysége nélkül nem valósulhatott volna meg a nagy álom beteljesedése.

Külön köszönetet kell mondanom Dávid Ilana Asszonynak, az IMS Kft Ügyvezető Igazgatójának, aki 2006-ban betoppanva az irodámba elhozta az Országos Mentőszolgálatnak és a bajbajutott embereknek azt a lehetőséget, amely által életük egy igen kritikus időpontjában percekben belül megkaphatják az életmentéshez szükséges kardiológiai segítséget.

Az adatok gyűjtésében, elemzésében, egy kiemelkedő szakdolgozat és TDK munka közös elkészítésében segítségemre volt Kiss Péter mentőtiszt Bajtársam, akinek külön köszönöm a munkáját.

Végül az életemben a legfontosabbaknak is hálát kell adnom mindazért a támogatásért, amellyel segítették a szakmai anyag elkészítését nem respektálva időt, energiát és fáradságot. Feleségemnek, Dr. Kamarási Viktóriának és ikerpár gyermekeimnek, Grétának és Benjáminnak szívből köszönöm a szeretetüket és megértésüket.



Nyilvántartási szám: DEENK/350/2018.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Pápai György
Neptun kód: IXVD5V
Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Pápai, G.**, Csató, G., Rácz, I., Szabó, G. T., Bárány, T., Rácz, Á., Szokol, M., Sármán, B., Édes, I. F., Czuriga, D., Kolozsvári, R., Édes, I.: The transtelephonic ECG-based triage is an independent predictor of decreased hospital mortality in patients with ST segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J. Telemed. Telecare. "Accepted by Publisher"*, 2018.
IF: 3.046 (2017)
2. **Pápai, G.**, Rácz, I., Czuriga, D., Szabó, G., Édes, I. F., Édes, I.: Transtelephonic electrocardiography in the management of patients with acute coronary syndrome. *J. Electrocardiol.* 47 (3), 294-299, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2014.02.007>
IF: 1.361





További közlemények

3. **Pápai, G.**, Rácz, I., Szilágyi, S., Szokol, M., Mártai, I., Gorove, L., Göndöcs, Z., Tóth, G., Hegedűs, J., Muzsik, B., Édes, I.: Ezt a beteget elvesztettük volna...
Cardiol. Hung. 41, 3-5, 2011.
4. **Pápai, G.**, Rácz, I., Szabó, G. T., Tóth, G., Muzsik, B., Mártai, I., Göndöcs, Z., Édes, I.: A transztelefonikus EKG-rendszerrel szerzett kezdeti tapasztalatok az akut koronária szindróma prehospitalis ellátása során az észak-alföldi régióban.
Cardiol. Hung. 40 (4), 268-271, 2010.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 4,407

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
4,407**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2018.11.08.

