



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ
ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

**ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΕΝΘΑΚΙΝΗΣ
ΣΕ ΧΟΙΡΕΙΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΑΚΟΠΗΣ
ΕΠΑΓΟΜΕΝΗΣ ΑΠΟ ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ**

**ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ Α. ΠΑΠΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΥ
ΓΕΝΙΚΟΣ ΙΑΤΡΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2018

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού τμήματος)».

Ημερομηνία αίτησης της κ Παπαλεξοπούλου Κωνσταντίνας: 19-2-2013

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 752^α/16-5-2013

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Παπαδόπουλος Γεώργιος, Καθηγητής Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Αρναούτογλου Ελένη, Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Πέτρου Αναστάσιος, Επίκουρος Καθηγητής Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 5-6-2013

«Ενδοφλέβια χορήγηση σενθακίνης σε χοίρειο μοντέλο καρδιακής ανακοπής επαγόμενης από κοιλιακή μαρμαρυγή»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 867α/25-9-2018

Αποστολάκης Ευστράτιος	Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Αρναούτογλου Ελένη	Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Κουλούρας Βασίλειος	Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Παπαδόπουλος Γεώργιος	Καθηγητής Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μήτσης Μιχαήλ	Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής-Μεταμοσχεύσεων του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Πέτρου Αναστάσιος	Αναπληρωτής Καθηγητής Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Τζίμας Πέτρος	Επίκουρος Καθηγητής Αναισθησιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 28-11-2018

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Άννα Μπατιστάτου

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας

Η Γραμματέας του Τμήματος



ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

Αφιερώνεται

στην κόρη μου, της οποίας ο ερχομός ολοκλήρωσε το παζλ της θεσπέσιας οικογένειάς μας,

στον άντρα μου, ο οποίος ήταν και παραμένει διαρκώς δίπλα μου να στηρίζει τους στόχους και τα όνειρά μου,

στη μητέρα μου, χωρίς την ουσιαστική βοήθεια της οποίας δεν θα είχε ολοκληρωθεί η παρούσα διατριβή και τέλος,

στον πατέρα μου, ο οποίος είμαι σίγουρη ότι με παρακολουθεί από εκεί ψηλά και “φουσκώνει” από υπερηφάνεια και ευτυχία.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στο Ερευνητικό και Πειραματικό Κέντρο της ΕΛΠΕΝ Α.Ε. Φαρμακευτικής Βιομηχανίας, μετά από υποτροφία που έλαβα από το Ερευνητικό και Πειραματικό Κέντρο της ΕΛΠΕΝ Α.Ε. Φαρμακευτικής Βιομηχανίας.

Θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον Πρόεδρο του Διοικητικού Συμβουλίου της ΕΛΠΕΝ, κ. Δημήτριο Πενταφράγκα, στο Διευθυντή του Ερευνητικού και Πειραματικού Κέντρου της ΕΛΠΕΝ, κ. Απόστολο Παπαλόη, στην Υπεύθυνη Τμήματος Υποτροφιών, κα Αναΐς Γκιάτα για τη χορήγηση της υποτροφίας αυτής και σε όλο το επιστημονικό και βοηθητικό προσωπικό για την επιτυχή ολοκλήρωση του πειραματικού μέρους της διατριβής μου και κατ'επέκταση την εξέλιξη της έρευνας στον τομέα της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Όταν ξεκίνησε το ταξίδι της διατριβής μου, θυμάμαι ότι με είχαν πλημμυρίσει ποικίλα συναισθήματα. Απεριόριστη χαρά, ευτυχία και ευγνωμοσύνη αλλά συνάμα αβεβαιότητα, άγχος και ανασφάλεια αν θα τα κατάφερνα. Ευτυχώς, υπήρχαν άνθρωποι δίπλα μου χωρίς τη συμπαράσταση και τη βοήθεια των οποίων μπορεί και να μην ολοκληρωνόταν η πρόκληση αυτή.

Καταρχήν, ευχαριστώ θερμά τον κ. **Θεόδωρο Ξάνθο**, Καθηγητή Παθολογίας της Ιατρικής του Ευρωπαϊκού Πανεπιστημίου Κύπρου για την εμπιστοσύνη του στο πρόσωπό μου, τη στήριξη και τις ανεκτίμητες συμβουλές του, ιατρικές και μη, κατά τη διάρκεια των δέκα τελευταίων ετών που γνωρίζομαστε. Με την πολύτιμη καθοδήγηση και συμπαράσταση του φτάνει στο τέλος του το υπέροχο αυτό ταξίδι της διατριβής μου αλλά συνεχίζεται η εξερεύνηση στο θαυμαστό κόσμο της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης που τόσο άριστα κατέχει και με πάθος υπηρετεί.

Οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στον κ. **Γεώργιο Παπαδόπουλο**, Καθηγητή Ανασθησιολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για την ευκαιρία που μου προσέφερε απλόχερα ώστε να πραγματοποιηθεί η διατριβή αυτή, την υπομονή και την υποστήριξή του καθ' όλη τη διάρκεια του δύσκολου αυτού εγχειρήματος.

Η παρούσα ερευνητική μελέτη εκπονήθηκε στο Ερευνητικό και Πειραματικό Κέντρο της ΕΛΠΕΝ Α.Ε. Φαρμακευτικής Βιομηχανίας. Θα ήθελα στο σημείο αυτό να εκφράσω τις ιδιαίτερες ευχαριστίες μου στον κ. **Απόστολο Παπαλόη**, Καθηγητή Βιοχημείας στο Τμήμα Νοσηλευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και Διευθυντή του συγκεκριμένου κέντρου για την ηθική, επιστημονική και υλική υποστήριξη που μου παρείχε, καθ' όλη την διάρκεια των πειραμάτων.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω από τα βάθη της καρδιάς μου το φίλο και συνάδερφο **Αθανάσιο Χαλκιά**, Επίκουρο Καθηγητή Ανασθησιολογίας. Η ολοκλήρωση της διατριβής μου θα ήταν ανέφικτη χωρίς τη συνεισφορά και τη συμβολή του και του εύχομαι ολόψυχα να φτάσει όσο ψηλά ο ίδιος επιθυμεί.

Επίσης, χρωστώ τεράστια ευγνωμοσύνη στον φίλο και συνάδερφο **Παναγιώτη Παπαπαναγιώτου**, Γενικό ιατρό. Η γνωριμία μας προ δώδεκα ετών οφείλω να ομολογήσω ότι με στιγμάτισε επαγγελματικά και ακαδημαϊκά. Η συνεχής,

ανιδιοτελής και καθοριστική στήριξη του όλα αυτά τα χρόνια αλλά και κατά τη διάρκεια της διατριβής μου δεν ξεπληρώνεται.

Θα ήταν παράλειψη μου να μην ευχαριστήσω τη φίλη **Αφροδίτη Αγγελινά**, νοσηλεύτρια για την αμέριστη συμπαράσταση της αλλά και την ουσιαστική και έμπρακτη βοήθεια της κατά τη διάρκεια των πειραμάτων μου.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στην **Παρασκευή Πλιάτσικα**, ιατρό Παθολόγο, η οποία πραγματοποίησε τη στατιστική ανάλυση όλων των δεδομένων της παρούσας εργασίας και ανταποκρίθηκε στις απαιτήσεις μου με τεράστια υπομονή και χαμόγελο.

Τέλος, δεν θα μπορούσα να παραλείψω την κ. **Ιωάννα Τέσση**, γραμματέα της Ελληνικής Εταιρείας Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης, στην οποία οφείλω απεριόριστη ευγνωμοσύνη για τη συστηματική της υποστήριξη και ανιδιοτελή βοήθεια όλα τα χρόνια της γνωριμίας και συνεργασίας μας.

Αντί προλόγου

«Η γνώση είναι περήφανη που ξέρει τόσο πολλά.

Η σοφία ντρέπεται που δεν γνωρίζει περισσότερα».

William Cowper, 1731-1800, Άγγλος ποιητής

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Συντομογραφίες.....	5
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	7
Εισαγωγή	9
Κεφάλαιο 1. Καρδιοαναπνευστική ανακοπή	11
1.1. Ορισμός και κλινικά σημεία	11
1.2. Αίτια καρδιοαναπνευστικής ανακοπής	11
1.3. Παθοφυσιολογία καρδιοαναπνευστικής ανακοπής	12
1.4. Πρόληψη ενδονοσοκομειακής ανακοπής	15
Κεφάλαιο 2. Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος	17
Κεφάλαιο 3. Καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση	19
3.1. Ιστορική αναδρομή	19
3.2. Ορισμός καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης και η αλυσίδα της επιβίωσης....	20
3.3. Βασική υποστήριξη της ζωής στους ενήλικες	22
3.4. Απινιδισμός.....	23
3.5. Εξειδικευμένη υποστήριξη της ζωής στους ενήλικες	25
Κεφάλαιο 4. Φάρμακα στην καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση	28
Κεφάλαιο 5. Σενθακίνη	32
5.1. Ιστορικά στοιχεία.....	32
5.2. Στοιχεία χημείας	34
5.3. Πλειοτροπικές δράσεις σενθακίνης	35
5.3.1. Αναισθητικές ιδιότητες.....	35
5.3.2. Καρδιαγγειακές ιδιότητες	37
5.4. Ανασκόπηση βιβλιογραφίας	39
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	43
Κεφάλαιο 6. Υλικό και μέθοδοι	45
6.1. Προετοιμασία.....	45
6.2. Πειραματικό πρωτόκολλο.....	50
6.3. Παράμετροι.....	54

6.4. Στατιστική ανάλυση.....	54
Κεφάλαιο 7. Αποτελέσματα	56
Κεφάλαιο 8. Συζήτηση	65
8.1. Γενικά.....	65
8.2. Περιορισμοί	68
8.3. Συμπεράσματα	69
Περίληψη	70
Abstract.....	71
Βιβλιογραφία	72
Κατάλογος Εικόνων	85

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

- ApoA1**= Apolipoprotein A1, απολιποπρωτεΐνη A1
- ApoB**= Apolipoprotein B, απολιποπρωτεΐνη B
- CO-ΚΠ** = Cardiac Output-Καρδιακή παροχή
- CPP**= Coronary Perfusion Pressure, πίεση πλήρωσης στεφανιαίων αγγείων
- CPR-KAA**= Cardiopulmonary Resuscitation-Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση
- DAoP**= Diastolic Aortic Pressure, διαστολική αορτική πίεση
- FiO₂**= Fraction of inspired Oxygen, συγκέντρωση οξυγόνου στον εισπνεόμενο αέρα
- HDL**= High Density Lipoprotein, υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη
- HR-ΚΣ** = Heart Rate-Καρδιακή συχνότητα
- LDL**= Low Density Lipoprotein, χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη
- MAoP-ΜΑΠ**= Mean Aortic Pressure, μέση αορτική πίεση
- NS 0,9%** = Normal Saline, φυσιολογικός ορός
- pCO₂** = Μερική πίεση του διοξειδίου στο αρτηριακό αίμα
- pO₂** = Μερική πίεση του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα
- RADP**= Right Atrial Diastolic Pressure, διαστολική πίεση δεξιού κόλπου
- RASP**= Right Atrial Systolic Pressure, συστολική πίεση δεξιού κόλπου
- R-L** = Ringer's Lactated Solution, διάλυμα γαλακτικού Ringer's
- ROSC**= Return Of Spontaneous Circulation, ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας
- SaO₂** = Arterial Oxygen Saturation, κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο
- SAoP**= Systolic Aortic Pressure, συστολική αορτική πίεση
- SpO₂**= Peripheral Oxygen Saturation, ποσοστό κορεσμού του οξυγόνου
- SV-ΟΠ** = Stroke Volume- Όγκος παλμού
- ΑΚΘ**= Αιφνίδιος Καρδιακός Θάνατος
- ΑΗΔ**= Άσφυγμη Ηλεκτρική Δραστηριότητα
- ΑΚΤ**= Άσφυγμη Κοιλιακή Ταχυκαρδία
- ΚΑ**= Καρδιοαναπνευστική Ανακοπή
- ΚΜ**= Κοιλιακή Μαρμαρυγή
- ΚΝΣ** = Κεντρικό νευρικό σύστημα
- ΚΦΠ** = Κεντρική φλεβική πίεση
- ΟΕΦ**= Ομάδα Επείγουσας Φροντίδας
- ΣΑΑ** = Συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Η αιφνίδια καρδιακή ανακοπή ευθύνεται για πάνω από το 60% των θανάτων από στεφανιαία νόσο στους ενήλικες¹ και γι' αυτό αποτελεί μείζον ιατρικό πρόβλημα παγκοσμίως τόσο με κοινωνικές όσο και με οικονομικές προεκτάσεις.² Η ετήσια επίπτωση της εξωνοσοκομειακής καρδιακής ανακοπής στην Ευρώπη ανέρχεται σε 38 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού για όλους τους ρυθμούς ανακοπής.³ Κατά την καρδιακή ανακοπή, οι ηλεκτροκαρδιογραφικοί ρυθμοί που παρατηρούνται είναι α) απινιδώσιμοι ρυθμοί (κοιλιακή μαρμαρυγή-KM/άσφυγμη κοιλιακή ταχυκαρδία-AKT) και β) μη απινιδώσιμοι ρυθμοί (ασυστολία/άσφυγμη ηλεκτρική δραστηριότητα-AHD).⁴ Ένα ποσοστό 25-30% των θυμάτων εξωνοσοκομειακής ανακοπής έχουν KM ως αρχικό ρυθμό ανακοπής⁵, με το ποσοστό αυτό να είναι πιθανόν αρκετά μεγαλύτερο κατά τη στιγμή της κατάρρευσης, ο ρυθμός όμως συνήθως έχει εκφυλισθεί σε ασυστολία όταν πραγματοποιείται η καταγραφή του από τους διασώστες που καταφτάνουν στο σημείο.^{6,7} Όταν στο χώρο υπάρχει αυτόματος εξωτερικός απινιδιστής και καταγράφεται άμεσα ο ρυθμός, το ποσοστό των θυμάτων που βρίσκονται σε KM αυξάνεται στο 59-65%.^{8,9} Για τα θύματα εξωνοσοκομειακής ανακοπής, η επιβίωση ως την έξοδο από το νοσοκομείο υπολογίζεται σε 21,2% με αρχικό ρυθμό την KM και 10,7% συνολικά για όλους τους ρυθμούς.^{3,10}

Στοιχεία για τις καρδιακές ανακοπές σε ολόκληρο τον κόσμο παρέχονται από διεθνείς οργανισμούς όπως ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, για την Ευρώπη από την στατιστική υπηρεσία της Ευρωπαϊκής Ένωσης (Eurostat) και την European Heart Network (υποστηρίζεται από την Ευρωπαϊκή Ένωση για να συλλέγει στατιστικά στοιχεία για την καρδιαγγειακή νόσο), ενώ η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία σε ετήσια έκθεσή της δημοσιεύει στοιχεία για τις ΗΠΑ.

Ο όρος «σύνδρομο μετά από καρδιακή ανακοπή» χρησιμοποιείται για να περιγράψει καταστάσεις όπως η εγκεφαλική βλάβη, η δυσλειτουργία του μυοκαρδίου και η συστηματική αντίδραση ισχαιμίας/επαναιμάτωσης που εμφανίζονται συχνά μετά την επιτυχή αναζωογόνηση ενός θύματος καρδιακής ανακοπής και ευθύνεται για την κακή έκβαση της πορείας του.¹¹ Για τη βελτίωση τόσο των βραχυπρόθεσμων (ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας), όσο και των μεσο-μακροπρόθεσμων (επιβίωση ως την έξοδο από το νοσοκομείο, πλήρης ανάκτηση νευρολογικής λειτουργίας) αποτελεσμάτων σε θύματα καρδιακής ανακοπής, θα πρέπει να στοχεύσουμε στην έρευνα στον τομέα ανακοπή/αναζωογόνηση. Αυτό επιτυγχάνεται με τη βασική

έρευνα, δηλαδή την έρευνα σε ζωικά πρότυπα, που σκοπό έχει να εξομοιώσει πλήρως την κατάσταση της καρδιακής ανακοπής και να δώσει απαντήσεις σε μηχανιστικά ερωτήματα που απασχολούν τον ερευνητή.¹² Ανάμεσα σε άλλα είδη ζώων που έχουν χρησιμοποιηθεί στην έρευνα της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης η επιλογή του χοίρου ως ζωικό πρότυπο σχετίζεται με το γεγονός ότι ο χοίρος προσομοιάζει στον άνθρωπο ως προς την ανατομία της καρδιάς, την τοπογραφία των στεφανιαίων αγγείων, την λειτουργία των κοιλιών, την ιστολογική δομή του μυοκαρδίου και τον τρόπο ανάπτυξης του καρδιαγγειακού συστήματος.¹³⁻¹⁶ Επιπλέον, η βιοχημική και μεταβολική ανταπόκριση του μυοκαρδίου του χοίρου μετά από πρόκληση ισχαιμίας είναι παρόμοια με αυτή του ανθρώπου.^{17,18}

Με βάση τα παραπάνω, το παρόν ερευνητικό πρωτόκολλο έχει σκοπό να μελετήσει την επίδραση της ενδοφλέβιας χορήγησης σενθακίνης σε χοίρειο μοντέλο καρδιακής ανακοπής επαγόμενης από κοιλιακή μαρμαρυγή ως προς την ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας, την επιβίωση στις 24 ώρες και τη νευρολογική έκβαση.

Κεφάλαιο 1

Καρδιοαναπνευστική Ανακοπή

1.1 Ορισμός και κλινικά σημεία

Καρδιοαναπνευστική Ανακοπή (ΚΑ), είναι η αιφνίδια και απρόβλεπτη διακοπή της λειτουργίας της κυκλοφορίας ή της αναπνοής ή και των δύο, με τελικό αποτέλεσμα την ανεπαρκή παροχή οξυγονωμένου αίματος στα ζωτικά όργανα.²

Τα κύρια κλινικά σημεία της ΚΑ είναι τα εξής:

1. Απουσία σφυγμού στα μεγάλα αγγεία εξαιτίας της διακοπής της λειτουργίας της καρδιάς, απουσία καρδιακών τόνων.
2. Απώλεια συνείδησης εντός 10-20 δευτερολέπτων από την ΚΑ.
3. Απώλεια της αυτόματης αναπνοής, συνήθως μετά από 15-30 δευτερόλεπτα από την διακοπή της αυτόματης κυκλοφορίας λόγω διακοπής της αιμάτωσης του προμήκους.
4. Μυδρίαση και κατάργηση του φωτοκινητικού αντανακλαστικού που επέρχεται συνήθως 60-90 δευτερόλεπτα μετά την ΚΑ.¹⁹

1.2 Αίτια Καρδιοαναπνευστικής Ανακοπής

Τα αίτια της ΚΑ διακρίνονται σε:

A. Αναπνευστικά:

1. Απόφραξη ανώτερου ή κατώτερου αεραγωγού
2. Καταστολή του αναπνευστικού κέντρου από τραύμα, χωροκατακτητικές επεξεργασίες, επιληψία, φάρμακα και φλεγμονές
3. Κακώσεις του νωτιαίου μυελού πάνω από το 4^ο αυχενικό νευροτόμιο
4. Βλάβες και νοσήματα του περιφερικού νευρικού συστήματος όπως τέτανος και αμφοτερόπλευρη βλάβη του φρενικού νεύρου
5. Διαταραχές της νευρομυικής σύναψης με κατάργηση της λειτουργικότητάς της από μυασθένεια, αλλαντίαση και λήψη μυοχαλαρωτικών φαρμάκων
6. Ανεπάρκεια της αναπνευστικής αντλίας εξαιτίας διαταραχών του θωρακικού κλωβού ή των αναπνευστικών μυών από τραύμα, πνευμοθώρακα, μυοπάθειες
7. Οξείες και χρόνιες πνευμονοπάθειες που οδηγούν σε σημαντική υποξαιμία

Β. Καρδιακά - Αιμοδυναμικά:

Όλες οι καταστάσεις που προκαλούν διαταραχές στον καρδιακό μυ και τη συσταλτικότητά του όπως τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, ο καρδιακός επιπωματισμός κ.α μπορεί να οδηγήσουν σε καρδιακή ανακοπή. Επίσης, καρδιακή ανακοπή μπορεί να προκληθεί και από αιτίες που οδηγούν σε σοβαρή ελάττωση της καρδιακής παροχής και καταπληξία όπως το αναφυλακτικό σοκ, η υποογκαιμία και η αιμορραγία αλλά και μη καρδιακές αιτίες όπως η ασφυξία και ο πνευμοθώρακας. Η κυριότερη όμως αιτία καρδιακής ανακοπής και αιφνιδίου θανάτου είναι η αρρυθμία από ισχαιμία ή έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Γ. Διαταραχές του εγκεφάλου:

Είναι συνήθως δευτεροπαθείς και προκαλούνται από σοβαρή υποξαιμία, υπερκαπνία, εγκεφαλική ισχαιμία και υπερδοσολογία ηρεμιστικών ή αναλγητικών φαρμάκων.²

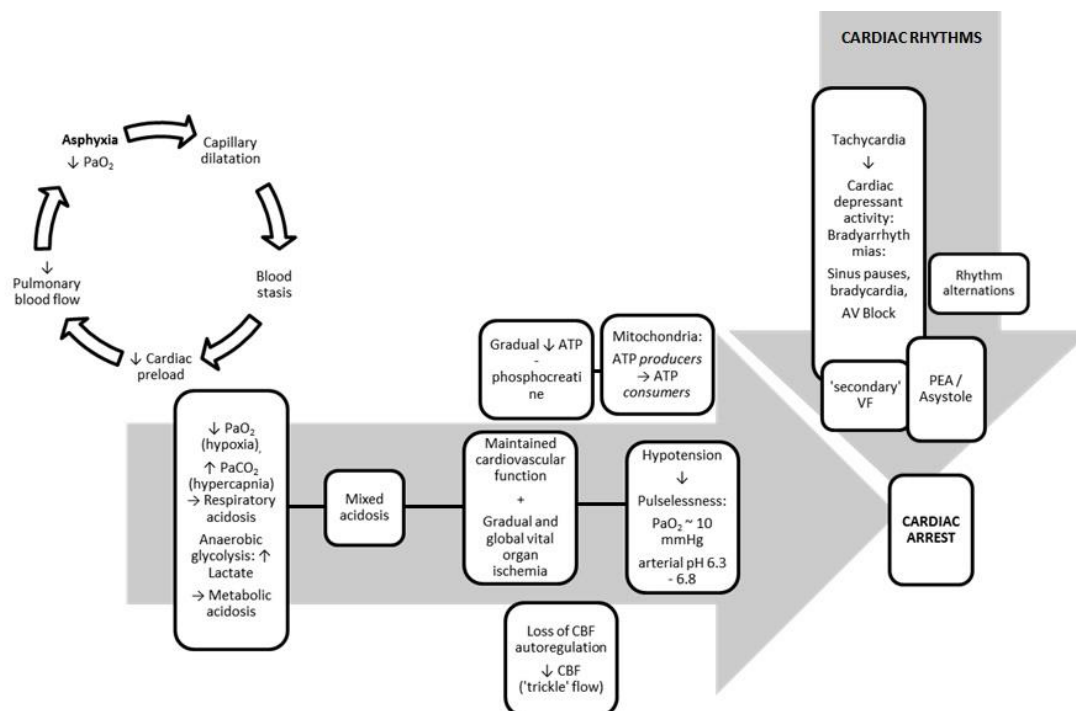
1.3 Παθοφυσιολογία καρδιοαναπνευστικής ανακοπής

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που χαρακτηρίζουν την καρδιακή ανακοπή σχετίζονται με τα αίτια που την προκαλούν και αφορούν, κατά κύριο λόγο, την ασφυξία και τις καρδιακές αρρυθμίες.

Η καρδιακή ανακοπή λόγω ασφυξίας περιλαμβάνει μια παρατεταμένη χρονική περίοδο, τη «φάση πριν την ανακοπή», κατά την οποία αναπτύσσονται και επιδεινώνονται σταδιακά υποξία, οριζόμενη ως η κριτική ελάττωση του αρτηριακού κορεσμού σε οξυγόνο ή της μερικής πίεσης του αρτηριακού οξυγόνου, και υπερκαπνία, οριζόμενη ως η αύξηση της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα (CO₂). Σε αυτήν τη φάση, η καρδιακή λειτουργία διατηρείται, αλλά επιδεινώνεται προοδευτικά (**Εικόνα 1**).²⁰⁻²³

Με την πάροδο του χρόνου και την επιδείνωση της ασφυξίας, παρουσιάζεται βαθμιαία βραδυκαρδία, που αποτελεί σημείο απορρύθμισης της καρδιακής λειτουργίας, και υπόταση, εν μέρει λόγω και της μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας. Τελικώς επέρχεται πλήρης παύση της καρδιακής μηχανικής λειτουργίας, δηλαδή ΚΑ και διακοπή της κυκλοφορίας. Διάφορες βραδυαρρυθμίες, όπως φλεβοκομβική βραδυκαρδία ή παύση, κομβικός ρυθμός, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, είναι δυνατό

να εμφανίζονται κατά τη φάση πριν την ανακοπή, και εξελίσσονται συνήθως σε ΑΗΔ ή ασυστολία παρά σε ΚΜ.²⁴



Εικόνα 1. Οι χαρακτηριστικές παθοφυσιολογικές διαταραχές και οι σχετιζόμενες διαταραχές του καρδιακού ρυθμού κατά τη διάρκεια της εξελισσόμενης ασφυξίας που οδηγεί σε καρδιακή ανακοπή. Καθολική ιστική υποξία προηγείται της πλήρους παύσης της καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας. (από: Varvarousis D, Varvarousi G, Iacovidou N, D'Aloja E, Gulati A, Xanthos T. *The pathophysiologies of asphyxial vs dysrhythmic cardiac arrest: implications for resuscitation and post-event management. Am J Emerg Med* 2015;33:1297-304).

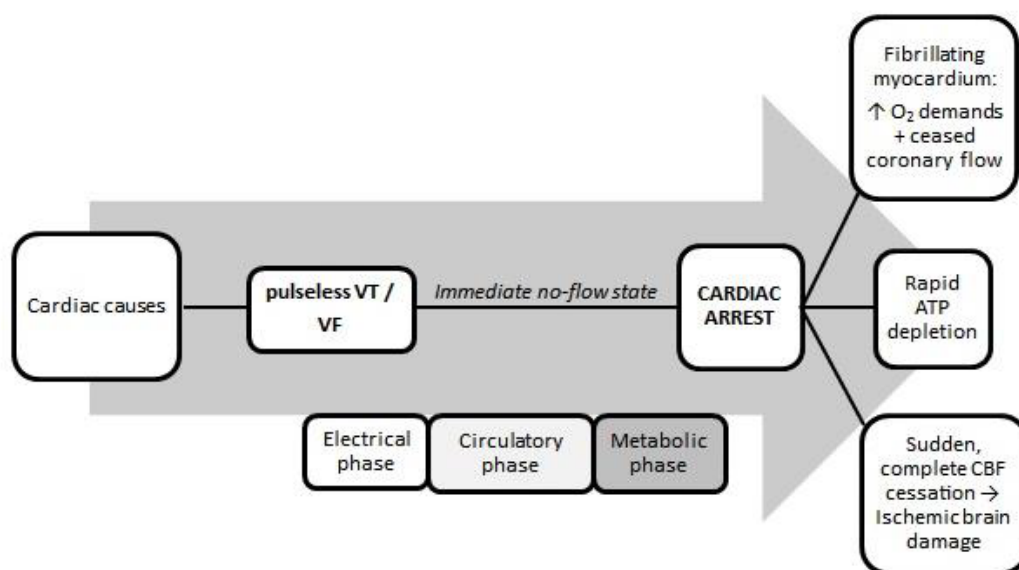
PaO_2 = arterial oxygen tension, $PaCO_2$ = arterial CO_2 tension, AV Block = atrioventricular block, CBF = cerebral blood flow, VF = ventricular fibrillation, PEA = pulseless electrical activity

Σε αντίθεση με την ανακοπή λόγω ασφυξίας, η ανακοπή καρδιακής αιτιολογίας χαρακτηρίζεται από αιφνίδια, άμεση και πλήρη παύση της καρδιακής λειτουργίας και της κυκλοφορίας (**Εικόνα 2**). Η ΚΜ αποτελεί τον κύριο μηχανισμό εκδήλωσης ανακοπής και ακολουθεί το τριφασικό χρονικό μοντέλο, που έχει περιγραφεί από τους Weisfeldt και Becker.²⁵

Η πρώτη «ηλεκτρική» φάση διαρκεί μόλις 4 έως 5 λεπτά, και η μοναδική αποτελεσματική παρέμβαση είναι η άμεση εφαρμογή θεραπείας με χρήση ηλεκτρικού

ρεύματος. Επίσης, σ' αυτή τη φάση, παρόλο που το μυοκάρδιο συνεχώς «μαρμαίρει», οι ενεργειακές αποθήκες του δεν έχουν ακόμη εξαντληθεί και δεν έχει αναπτυχθεί σημαντική βλάβη σε κυτταρικό επίπεδο. Γι' αυτό και η απινίδωση, στη συγκεκριμένη χρονική περίοδο, είναι πολύ πιθανό να είναι αποτελεσματική. Ακολουθεί η «κυκλοφορική» φάση, διάρκειας έως περίπου 10 λεπτών, κατά την οποία η ΚΜ διατηρείται και εξελίσσεται σε αδρή ΚΜ, με τις ενεργειακές αποθήκες του μυοκαρδίου να εξαντλούνται ταχέως. Στη «μεταβολική» φάση της αρρυθμίας έχουν αναπτυχθεί και επιδεινώνονται συνεχώς σημαντικές διαταραχές και σε μεταβολικό επίπεδο πλέον, ενώ η ΚΜ εκφυλίζεται συνήθως σε ασυστολία.²⁵

Αξίζει να αναφερθεί ότι η ανακοπή καρδιακής αιτιολογίας είναι δυνατό να εκδηλώνεται, λιγότερο συχνά, και μέσω άλλων διαταραχών του καρδιακού ρυθμού, όπως βραδυαρρυθμίες και ασυστολία, η οποία αρκετές φορές είναι ο ρυθμός ανακοπής που καταγράφεται για πρώτη φορά σε περιπτώσεις εξωνοσοκομειακής ΚΑ. Παρόλα αυτά, υπάρχει ασάφεια σχετικά με το αν πρόκειται για τον αρχικό ρυθμό της καρδιακής ανακοπής ή αν αυτή αποτελεί προϊόν εκφύλισης της ΚΜ.²⁶



Εικόνα 2. Τα κύρια παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά της καρδιακής ανακοπής λόγω αρρυθμίας. (από: Varvarousis D, Varvarousi G, Iacovidou N, D'Aloja E, Gulati A, Xanthos T. *The pathophysiologies of asphyxial vs dysrhythmic cardiac arrest: implications for resuscitation and post-event management. Am J Emerg Med* 2015;33:1297-304).

VT = ventricular tachycardia, VF = ventricular fibrillation, ATP = adenosine triphosphate, CBF = cerebral blood flow

1.4 Πρόληψη ενδονοσοκομειακής ανακοπής

Το μεγαλύτερο ποσοστό της ενδονοσοκομειακής καρδιακής ανακοπής (περίπου 80%) συμβαίνει σε μη καρδιοπαθείς ασθενείς που νοσηλεύονται σε θαλάμους χωρίς monitoring.²⁷ Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν συχνά μια αργή επιδείνωση των ζωτικών τους σημείων, όπως υποξυγοναιμία και υπόταση, οι οποίες ή δεν γίνονται αντιληπτές από το νοσηλευτικό και ιατρικό προσωπικό ή δεν αντιμετωπίζονται επαρκώς.^{28,29} Σε αυτή την ομάδα ασθενών, ο αρχικός ρυθμός της καρδιακής ανακοπής είναι συνήθως μη απινιδώσιμος και η επιβίωση πολύ φτωχή.³⁰ Σε μερικά νοσοκομεία, η ομάδα καρδιακής ανακοπής έχει αντικατασταθεί από άλλες ομάδες αναζωογόνησης, όπως για παράδειγμα η ομάδα επείγουσας φροντίδας (ΟΕΦ), η οποία καλείται και σε ασθενείς με οξεία επιδείνωση των ζωτικών τους λειτουργιών. Η έγκαιρη ενεργοποίησή της μπορεί να ελαττώσει τις καρδιακές ανακοπές και τους θανάτους και για την κλήση της χρησιμοποιούνται συγκεκριμένα κριτήρια.³¹

Κριτήρια κλήσης ΟΕΦ:

- **Αεραγωγός:** Επαπειλούμενος
- **Αναπνοή:** Όλες οι αναπνευστικές ανακοπές
Αναπνευστική συχνότητα < 5/λεπτό
Αναπνευστική συχνότητα > 36/λεπτό
- **Κυκλοφορία:** Όλες οι καρδιακές ανακοπές
Καρδιακή συχνότητα < 40/λεπτό
Συχνότητα σφίξεων > 140/λεπτό
Συστολική αρτηριακή πίεση < 90mmHg
- **Νευρολογική κατάσταση:** Αιφνίδια μείωση του επιπέδου συνείδησης
Μείωση της κλίμακας Γλασκόβης > 2 μονάδες
Επαναλαμβανόμενοι ή παρατεταμένοι σπασμοί
- **Άλλα:** Κάθε ασθενής που προκαλεί ανησυχία και δεν εμπίπτει στα πιο πάνω κριτήρια

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες³², η αλυσίδα πρόληψης της ενδονοσοκομειακής καρδιακής ανακοπής μπορεί να βοηθήσει τα νοσοκομεία να οργανώσουν δομές φροντίδας για την πρόληψη της κλινικής επιδείνωσης των

ασθενών, καθώς και την ανίχνευση ασθενών σε κρίσιμη κατάσταση και αποτελείται από πέντε κρίκους οι οποίοι περιλαμβάνουν:

- Εκπαίδευση του προσωπικού στην παρακολούθηση ασθενών, αναγνώριση των σημείων κλινικής επιδείνωσης, χρήση της προσέγγισης ABCDE, καθώς και εφαρμογή απλών χειρισμών για τη σταθεροποίηση του ασθενή
- Παρακολούθηση των ασθενών, μέτρηση και καταγραφή των ζωτικών σημείων με τη χρήση monitor
- Αναγνώριση του βαρέος πάσχοντος με τη βοήθεια διαγραμμάτων ζωτικών σημείων και προκαθορισμένων κριτηρίων
- Κλήση για βοήθεια από το προσωπικό μέσω δομημένων εργαλείων επικοινωνίας όπως το SBAR (Περίπτωση, Υπόβαθρο, Εκτίμηση, Σύσταση) ή το RSVP (Λόγος, Ιστορικό, Ζωτικά σημεία, Πλάνο)
- Αποτελεσματική ανταπόκριση με ταχύτητα από έμπειρο προσωπικό με γνώσεις επείγουσας ιατρικής

Κεφάλαιο 2

Αιφνίδιος Καρδιακός Θάνατος

Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος (ΑΚΘ) είναι ο φυσικός θάνατος που αναφέρεται στην απότομη διακοπή των ζωτικών σημείων που οδηγεί σε μη αναστρέψιμο θάνατο, λόγω απώλειας της καρδιακής παροχής. Προαναγγέλλεται από αιφνίδια απώλεια της συνείδησης μέσα σε 1 ώρα από την έναρξη των οξέων συμπτωμάτων. Πιθανώς να μην είναι γνωστή η παρουσία προϋπάρχουσας καρδιοπάθειας και ο χρόνος και ο τρόπος του θανάτου είναι απροσδόκητοι.³³ Ο ορισμός αυτός εμπεριέχει 4 χρονικά σημεία: τα πρόδρομα συμπτώματα, την έναρξη της απώλειας συνείδησης, την καρδιοαναπνευστική ανακοπή και το βιολογικό θάνατο. Πρακτικά, οποιαδήποτε παθολογία της καρδιάς μπορεί να οδηγήσει σε αιφνίδιο θάνατο με μια ποικιλία μηχανισμών, που όλοι όμως καταλήγουν σε θανατηφόρες αρρυθμίες.

Η επίπτωση του αιφνιδίου θανάτου είναι δύσκολο να υπολογιστεί, εξαιτίας του επιπολασμού της στεφανιαίας νόσου στις διάφορες χώρες.^{34,35} Γενικώς θεωρείται ότι η ετήσια επίπτωση του ΑΚΘ στην Ευρώπη και στη Βόρεια Αμερική είναι 1 συμβάν/1000 άτομα/ έτος.³⁶ Στο γενικό πληθυσμό, η επίπτωση του ΑΚΘ αυξάνει παράλληλα με την ηλικία³⁷ και με την εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου. Έτσι, ο κίνδυνος για ΑΚΘ είναι 100 φορές χαμηλότερος σε άτομα κάτω των 30 ετών³⁸⁻⁴⁰ (μόλις 1 θάνατος/100.000 άτομα/έτος) απ' ό,τι σε άτομα άνω των 35 (1 θάνατος/1000 άτομα/έτος).³⁶ Ο κίνδυνος για ΑΚΘ είναι 4–7 φορές υψηλότερος στους άνδρες απ' ό,τι στις γυναίκες πριν από την εμμηνόπαυση, εξαιτίας της προστατευτικής δράσης των οιστρογόνων.⁴¹ Μετά την εμμηνόπαυση, όμως, ο κίνδυνος για τις γυναίκες αυξάνει σταδιακά και τελικά δεν υπάρχει καμιά διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα. Διάφορες επιδημιολογικές αναλύσεις έχουν δείξει ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για αιφνίδιο θάνατο τις πρωινές ώρες, τη Δευτέρα και κατά τη διάρκεια των χειμερινών μηνών^{42,43}, πιθανά λόγω αυξημένης συγκέντρωσης κατεχολαμινών. Όσον αφορά την ηλικία, παρατηρούνται δύο περίοδοι στις οποίες ο κίνδυνος για αιφνίδιο θάνατο αυξάνει δραματικά και αυτές είναι μεταξύ της γέννησης και των 6 μηνών (σύνδρομο αιφνιδίου θανάτου βρεφών) και στην ηλικία των 45-75 ετών, ενώ οι μελέτες που ασχολήθηκαν με τις φυλετικές ομάδες έδειξαν ότι ο κίνδυνος είναι υψηλότερος στους Αφροαμερικανούς σε σχέση με τους Λευκούς και πολύ χαμηλός στους Αμερικανούς Ισπανικής καταγωγής.^{44,45}

Η κυριότερη αιτία αιφνιδίου θανάτου για τους Καυκάσιους στις αναπτυγμένες χώρες είναι η στεφανιαία νόσος, που ευθύνεται για το 80% του συνολικού αριθμού των θυμάτων καρδιοαναπνευστικής ανακοπής.³³ Η στεφανιαία νόσος μπορεί να οδηγήσει σε αιφνίδιο θάνατο μέσω αρρυθμιών από οξεία μυοκαρδιακή ισχαιμία, μέσω επιπωματισμού από ρήξη του καρδιακού μυός και μέσω οξείας καρδιακής ανεπάρκειας σε περιπτώσεις εκτεταμένου εμφράγματος. Για το υπόλοιπο 20% των θανάτων ευθύνονται διηθητικά νοσήματα, όπως η μυοκαρδίτιδα, οι μυοκαρδιοπάθειες, βαλβιδοπάθειες και η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια που μπορεί να προκαλέσουν αρρυθμίες με διάφορους μηχανισμούς.

Για να διερευνηθεί επαρκώς η γενετική βάση του ΑΚΘ, θα πρέπει να κατανοηθεί η παθολογική οντότητα που ονομάζεται στεφανιαία νόσος. Η κυριότερη αιτία στεφανιαίας θρόμβωσης είναι η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας, η οποία σχετίζεται με την υπερχοληστερολαιμία ενώ αντίθετα η εξέλκωση της αθηρωματικής πλάκας δε σχετίζεται με την υπερχοληστερολαιμία ή τον σακχαρώδη διαβήτη άρα η γενετική προδιάθεση της αθηρωμάτωσης ποικίλει ανάλογα με τον μορφολογικό τύπο της στεφανιαίας νόσου.⁴⁶ Η πιθανότητα να υπάρχει γενετική προδιάθεση για ΑΚΘ εγείρεται από επιδημιολογικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στις ΗΠΑ⁴⁷ αλλά και στο Παρίσι σε μια μελέτη 7000 ατόμων που παρακολουθήθηκαν για 23 χρόνια.⁴⁸

Οι μεν πρώτες ανέδειξαν το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου και ΑΚΘ ως ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για ΚΑ, η δε δεύτερη διαπίστωσε ότι ενώ η αύξηση της πιθανότητας αιφνιδίου θανάτου ήταν ανεξάρτητη από την πιθανότητα εμφάνισης οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, υπήρχε θετική συσχέτιση ανάμεσα στις ηλικίες εμφάνισης αιφνιδίου θανάτου των γονέων και των υπό μελέτη ατόμων.

Παρόλο που καμία γενετική μετάλλαξη δεν έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου στο γενικό πληθυσμό, υπάρχουν πολυμορφισμοί που επηρεάζουν τα επίπεδα των LDL, HDL, Apo A1, Apo B^{49,50,51} και ενδέχεται να εμπλέκονται στην πιθανότητα εμφάνισης καρδιακής ανακοπής αλλά και πολυμορφισμοί γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες, όπως ο παράγοντας Leyden, η προθρομβίνη και ο αναστολέας ενεργοποιητή του πλασμινογόνου⁵²⁻⁵⁵ που ενέχονται στην παθογένεια της θρόμβωσης των στεφανιαίων και είναι πιθανό να αυξάνουν τον κίνδυνο για αιφνίδιο θάνατο.

Κεφάλαιο 3

Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση

3.1. Ιστορική αναδρομή

Η ανάπτυξη και η σημασία της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης μπορεί να συμβαδίζει με την εξέλιξη της σύγχρονης ιατρικής και να απασχολεί ιδιαίτερα τους επιστήμονες τις τελευταίες δεκαετίες, όμως οι πρώτες ιστορικές αναφορές τοποθετούνται χιλιάδες χρόνια πίσω. Από την εποχή της Αρχαίας Αιγύπτου (3100 π.Χ) έχει βρεθεί πάπυρος σχετικός με την αναζωογόνηση ο οποίος αναφέρει: « Αυτός ο γιατρός είναι εκείνος ο οποίος ετοιμάζει το δρόμο για να επαναφέρει το νεκρό στη ζωή και ο οποίος δίνει αέρα από τη μύτη στον ασθενή, που είναι χωρίς αναπνοή, για να τον αναζωογονήσει με κινήσεις των άνω άκρων και ο οποίος χρησιμοποιεί όλες τις μεθόδους ». Η Βίβλος, περίπου το 850 π.Χ, αναφέρει ότι ο προφήτης Ελισαίος έσωσε τη ζωή ενός αγοριού με τη μέθοδο εμφύσησης στόμα με στόμα και ξαπλώνοντας πάνω του για να ζεστάνει το σώμα του.⁵⁶ Μια άλλη μέθοδος, η οποία χρησιμοποιήθηκε στην Αρχαία Αίγυπτο αλλά αργότερα έγινε ιδιαίτερα δημοφιλής και στην Ευρώπη, ήταν το κρέμασμα του θύματος από τα πόδια, με ταυτόχρονη άσκηση πίεσης στο στήθος του κατά την εκπνοή και διακοπή της κατά την εισπνοή.⁵⁷

Ο αερισμός με θετικές πιέσεις στους αεραγωγούς, εμφυσώντας αέρα στους πνεύμονες με τη χρήση φυσητήρων σωλήνων στο στόμα του θύματος, η μέθοδος δηλαδή που πρωτοχρησιμοποίησε ο Ελισαίος, επανέρχεται τον 16^ο αιώνα μέσω του Παράκελσου, ο οποίος επαναφέρει στη ζωή άρρωστο με τον τρόπο αυτό.⁵⁸ Η πρώτη ιατρική αναφορά επιτυχημένης αναζωογόνησης σε άνθρωπο με τη μέθοδο του αερισμού « στόμα με στόμα » έγινε από τους Tossach και Fothergill το 1744⁵⁹, ενώ ο Charles Kite το 1788 δημοσίευσε άρθρο στο οποίο σχολιάζονται δεδομένα σχετικά με την αναζωογόνηση μετά από πνιγμό και περιγράφεται και μια συσκευή χορήγησης απινιδισμού.⁶⁰

Καθώς οι τεχνικές αναζωογόνησης αποκτούσαν ευρεία αποδοχή, εμφανίστηκαν και οι πρώτες αμφισβητήσεις για την αποτελεσματικότητα του αερισμού με φουσερά και έτσι δεν άργησε η κατάργηση του αερισμού με θετικές πιέσεις στους αεραγωγούς. Ο Leroy d'Etoile, δημοσιεύοντας τα αποτελέσματα των πειραμάτων του, στα οποία εμφανιζόταν μεγάλη συχνότητα θανατηφόρου πνευμοθώρακα σε ζώα μετά από

εργώδη αερισμό, οδήγησε τόσο τη Γαλλική όσο και τη Βρετανική ιατρική εταιρεία να εγκαταλείψουν την τεχνική αερισμού με θετική πίεση και να δώσουν έμφαση στην ανάπτυξη τεχνικών αερισμού που προσομοιάζαν με το φυσιολογικό αερισμό.⁵⁸ Έτσι, καθιερώθηκε η ρυθμική έλξη της γλώσσας του θύματος, δηλαδή η μέθοδος Laborn, η οποία αποτελούσε και τη μέθοδο εκλογής για την αντιμετώπιση της απόφραξης των αεραγωγών.⁶¹ Λίγο αργότερα, οι Silvester και Howard εφαρμόζουν μια μέθοδο καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης, με την έκταση και ανάταση των άνω άκρων στην εισπνοή και την πίεσή τους στον θώρακα κατά την εκπνοή, μέθοδος που εφαρμόστηκε ως το τέλος του 19^{ου} αιώνα.

Σταθμός στην εξέλιξη της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης αποτελεί η περιγραφή καθετηριασμού της δεξιάς καρδιάς από τον Werner Forssman το 1929, στην οποία περιγράφει τη δυνατότητα χορήγησης δραστικών φαρμάκων ενδοκαρδιακά, ενώ ήδη είχε ανακαλυφθεί η αδρεναλίνη, η οποία χρησιμοποιείται μέχρι σήμερα στην αναζωογόνηση.⁶² Στα μέσα του 20^{ου} αιώνα, ο Peter Safar εισάγει την τεχνική αναζωογόνησης στόμα με στόμα^{63,64} και λίγα χρόνια αργότερα ο Kouwenhoven εφαρμόζει με επιτυχία καρδιακό «μασάζ» με κλειστό θώρακα, τεχνική στην οποία έχει στηριχτεί η καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση ως σήμερα.⁶⁵

3.2. Ορισμός καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης και η αλυσίδα της επιβίωσης

Καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση (ΚΑΑ) είναι η αλληλουχία των ενεργειών που αποσκοπούν στην επαναφορά του θύματος καρδιακής ανακοπής στη ζωή και στη βαθμιαία αποκατάσταση των ζωτικών λειτουργιών του.⁶⁶ Είναι μια διαδικασία που πρέπει να αρχίζει στον τόπο και τη χρονική στιγμή που συμβαίνει η καρδιακή ανακοπή και αφορά την αποκατάσταση της καρδιακής και αναπνευστικής λειτουργίας, για την οποία συμμετέχουν, εκτός της καρδιάς και των πνευμόνων, ολόκληρος ο θωρακικός κλωβός, το στέρνο, οι πλευρές και τα όργανα του αναπνευστικού συστήματος.⁶⁷ Η ΚΑΑ αποτελείται από δύο βασικές ενέργειες: τις θωρακικές συμπίεσεις και τις αναπνοές διάσωσης.

Η αλυσίδα της επιβίωσης περιλαμβάνει όλες εκείνες τις απαραίτητες ενέργειες που αποσκοπούν στην αποτελεσματική αντιμετώπιση ενός θύματος καρδιακής ανακοπής, προτάθηκε από τον F. Ahnefeld πριν από 50 περίπου χρόνια και από τότε καθιερώθηκε διεθνώς ως το σύμβολο για την προτεραιότητα στην αλληλουχία των ενεργειών για την ΚΑΑ. **(Εικόνα 3)**



Εικόνα 3. Η αλυσίδα της επιβίωσης

Από: Perkins GD⁶⁹

Η κλασσική αλυσίδα της επιβίωσης αποτελείται από 4 κρίκους και η επιτυχία στην επαναφορά και αποκατάσταση ενός θύματος εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη συνοχή της.⁶⁸ Αναλυτικότερα, ο πρώτος κρίκος υποδηλώνει την ανάγκη έγκαιρης αναγνώρισης του πιθανού θύματος καρδιακής ανακοπής και την άμεση κλήση για εξειδικευμένη βοήθεια. Οι δύο επόμενοι κρίκοι περιλαμβάνουν την εφαρμογή βασικής ΚΑΑ, δηλαδή θωρακικών συμπίεσεων και αναπνοών διάσωσης για εξοικονόμηση χρόνου αλλά και τη χορήγηση έγκαιρου απινιδισμού, όταν χρειάζεται, για την επαναλειτουργία της καρδιάς.⁶⁹ Με την ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας δεν εξασφαλίζεται η επιβίωση και η πλήρης αποκατάσταση του θύματος, οπότε ο τέταρτος κρίκος υπάρχει και περιλαμβάνει την εξειδικευμένη φροντίδα μετά την αναζωογόνηση ώστε να υποστηριχθούν οι ζωτικές λειτουργίες του θύματος, η καρδιακή και εγκεφαλική, και να αποκατασταθεί η ποιότητα ζωής του.^{70,71}

Για την αντιμετώπιση της καρδιακής ανακοπής ο κρίσιμος χρόνος είναι ελάχιστος. Αν δεν προηγηθεί βασική καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση σε 3-4 λεπτά από το επεισόδιο, αρχίζει η εγκεφαλική διαταραχή και κάθε καθυστέρηση στην έναρξη εφαρμογής της θα καταλήξει σε μη αναστρέψιμη εγκεφαλική βλάβη (**Εικόνα 4**).



Εικόνα 4. Κρίσιμος χρόνος πριν την εγκατάσταση μόνιμης εγκεφαλικής βλάβης

Από το διαδίκτυο, Google Images

3.3. Βασική υποστήριξη της ζωής στους ενήλικες

Η βασική υποστήριξη της ζωής ή βασική καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση (B-KAA) είναι η υποστήριξη των βασικών λειτουργιών, δηλαδή της αναπνοής και της κυκλοφορίας χωρίς εξειδικευμένο εξοπλισμό. Κατά τη B-KAA ακολουθείται ένας αλγόριθμος σύμφωνα με τον οποίο ελέγχεται η ασφάλεια του χώρου, αναγνωρίζεται η ανακοπή, πραγματοποιείται κλήση εξειδικευμένης βοήθειας, εφαρμόζονται θωρακικές συμπίεσεις και αναπνοές διάσωσης και, αν ενδείκνυται, απινιδισμός με τη χρήση αυτόματου εξωτερικού απινιδιστή (**Σχήμα 1**). Έτσι, είναι δυνατόν ένα θύμα καρδιακής ανακοπής να διατηρηθεί στη ζωή μέχρι να φτάσει η εξειδικευμένη βοήθεια, βελτιώνοντας τις πιθανότητες επιβίωσης.



Σχήμα 1. Αλγόριθμος βασικής ΚΑΑ

Τροποποιημένο από: *Perkins GD*⁶⁹

Οι αναπνοές διάσωσης εξασφαλίζουν μια ελάχιστη οξυγόνωση αίματος ενώ με τις θωρακικές συμπίεσεις διατηρείται η παροχή αίματος στα ζωτικά όργανα, κυρίως την καρδιά και τον εγκέφαλο, και αυξάνεται η πιθανότητα τερματισμού της κοιλιακής μαρμαρυγής.⁷²⁻⁷⁵ Η αναλογία θωρακικών συμπίεσεων : αναπνοών είναι 30:2, ο χρόνος συμπίεσης και αποσυμπίεσης είναι ίσοι και ο ρυθμός εφαρμογής των συμπίεσεων είναι 100/min. Οι θωρακικές συμπίεσεις είναι ιδιαίτερης σημασίας, ειδικά αν η εφαρμογή του απινιδισμού είναι αδύνατη σε χρόνο μικρότερο από 4-5 min μετά το επεισόδιο ανακοπής.⁷⁶

3.4. Απινιδισμός

Απινιδισμός είναι η διαβίβαση ηλεκτρικού ρεύματος, διαμέσου του μυοκαρδίου, τόσο μεγέθους, ώστε να είναι ικανό να αποπολώσει κρίσιμη μάζα του και να αποκαταστήσει συγχρονισμένη ηλεκτρική δραστηριότητα.⁷⁷ Ως επιτυχής

απινιδισμός χαρακτηρίζεται η απουσία KM/AKT 5 sec μετά τη χορήγησή του και στόχος του είναι η ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας.⁷⁸ Αν ο απινιδιστής δεν είναι άμεσα διαθέσιμος, θα πρέπει να ξεκινά χωρίς καθυστέρηση η βασική ΚΑΑ, η οποία κερδίζει χρόνο. Ο απινιδισμός είναι ένας από τους 4 κρίκους στην αλυσίδα της επιβίωσης και αποτελεί μια από τις πιο καθοριστικές θεραπευτικές παρεμβάσεις, που έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνουν την έκβαση της καρδιακής ανακοπής.⁷⁹

Η επιτυχία του απινιδισμού εξαρτάται από τους εξής παράγοντες:

1. **Διαθωρακική αντίσταση.** Η διαθωρακική αντίσταση εξαρτάται από τη θέση των ηλεκτροδίων στο θωρακικό τοίχωμα, την ύπαρξη συζευκτικής γέλης μεταξύ των ηλεκτροδίων και του θώρακα, τον αριθμό και το χρόνο που χορηγήθηκαν προηγούμενοι απινιδισμοί, τη φάση του αερισμού του θύματος, την απόσταση μεταξύ των ηλεκτροδίων και την πίεση που ασκείται στα ηλεκτρόδια του χειροκίνητου απινιδιστή.⁸⁰
2. **Ενέργεια του απινιδισμού.** Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, συνιστάται η χορήγηση ενός μόνο απινιδισμού 360 J ή αντίστοιχου διφασικού ισοδύναμου. Μέχρι τώρα δεν έχει επιβεβαιωθεί αν η εφαρμογή 3 απινιδισμών στη σειρά οδηγεί σε μεγαλύτερα ποσοστά ανάκτησης αυτόματης κυκλοφορίας αλλά η καθυστέρηση στην εφαρμογή 3 απινιδισμών μειώνει δραστικά την πίεση πλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων, μεταβλητή που αποτελεί το μόνο προγνωστικό παράγοντα επιτυχίας του απινιδισμού.⁸¹
3. **Θέση των ηλεκτροδίων.** Η συνήθης πρακτική είναι η τοποθέτηση του ενός ηλεκτροδίου κάτω από τη δεξιά κλείδα και του άλλου στο 5^ο μεσοπλεύριο διάστημα στην πρόσθια μασχαλιαία γραμμή (**Εικόνα 5**). Δεν υπάρχουν όμως μελέτες που να αποδεικνύουν ότι αυτή μόνο είναι η ιδανικότερη θέση των ηλεκτροδίων.⁸²
4. **Δύναμη εφαρμογής των ηλεκτροδίων.** Εάν χρησιμοποιούνται τα ηλεκτρόδια των χειροκίνητων απινιδιστών, ο χειριστής θα πρέπει να εφαρμόζει δύναμη περίπου 8 kg στο θωρακικό τοίχωμα, γιατί έτσι μειώνεται η διαθωρακική αντίσταση και να τοποθετεί αγωγίμο υλικό για να μην δημιουργούνται σπινθήρες και πιθανά εγκαύματα στο στήθος του ασθενούς.



Εικόνα 5. Ιδανική θέση ηλεκτροδίων

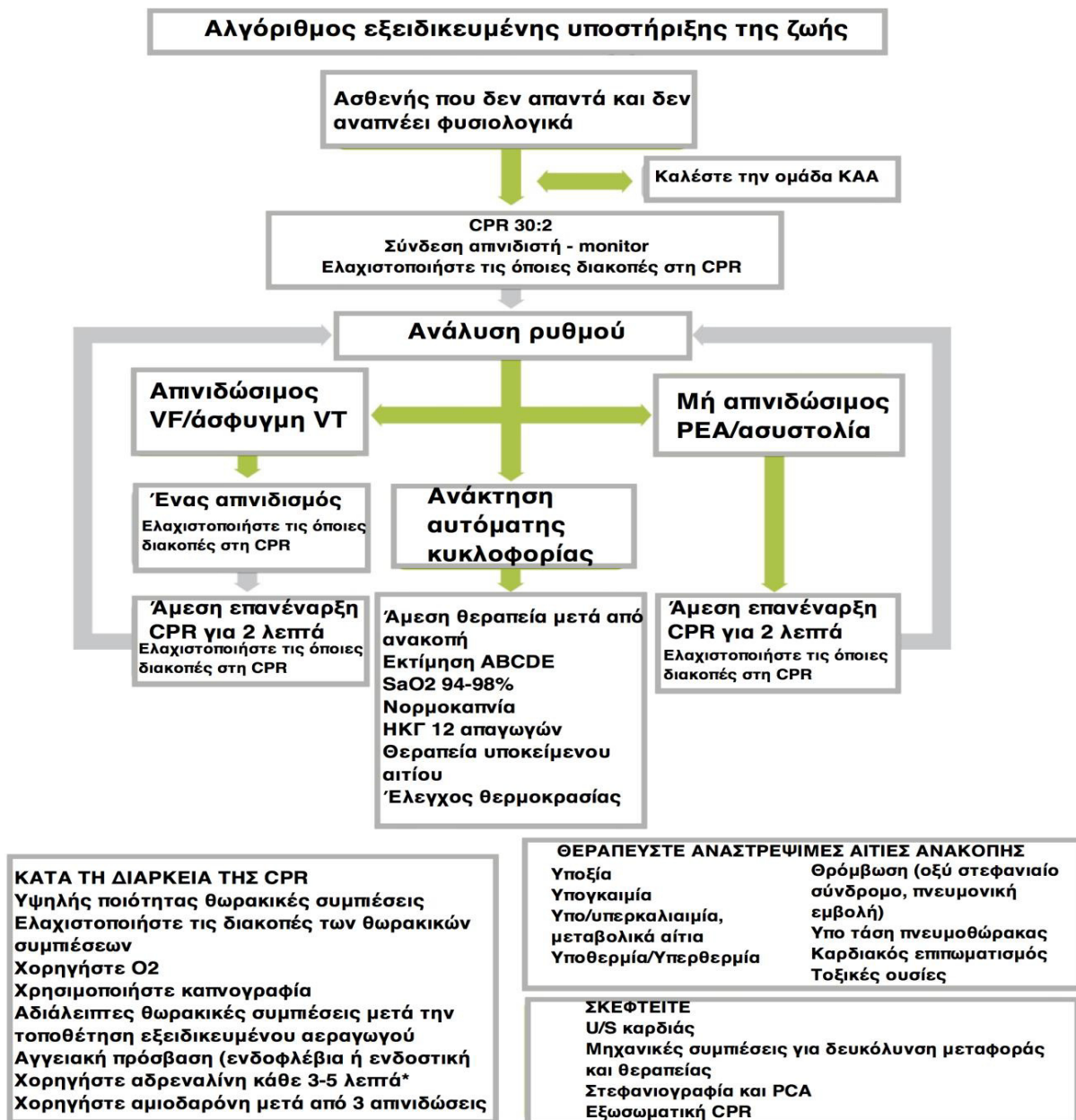
Από το διαδίκτυο, Google Images

Η ασφάλεια κατά τη χορήγηση απινιδισμού είναι υψίστης σημασίας. Καμία προσπάθεια απινιδισμού δεν θα πρέπει να θέτει σε κίνδυνο ούτε τον ανανήπτη ούτε τους παρευρισκόμενους. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται όταν ο ασθενής είναι βρεγμένος, κανείς δεν πρέπει να κρατάει συσκευές ορού ή το φορείο του ασθενούς όταν χορηγείται απινίδωση και το άτομο που είναι υπεύθυνο για τον αεραγωγό πρέπει να απομακρύνει το οξυγόνο τουλάχιστον 1 μέτρο μακριά διότι μπορεί να προκληθεί σπινθήρας.

3.5. Εξειδικευμένη υποστήριξη της ζωής στους ενήλικες

Μετά από μία ενδονοσοκομειακή ανακοπή, ο διαχωρισμός ανάμεσα στη βασική και την εξειδικευμένη υποστήριξη της ζωής είναι αυθαίρετος. Στην πράξη, η διαδικασία της αναζωογόνησης αποτελεί μία αδιάσπαστη αλληλουχία βασισμένη στην κοινή λογική. Ο αλγόριθμος της εξειδικευμένης υποστήριξης της ζωής (**Σχήμα 2**) αποτελείται από ένα σύνολο παρεμβάσεων, οι οποίες αναμφιβόλως συμβάλλουν στη βελτίωση της επιβίωσης μετά από καρδιακή ανακοπή. Η δημιουργία και εφαρμογή του έχει ως πλεονέκτημα τη γρήγορη χορήγηση θεραπείας, επιτρέποντας σε κάθε μέλος της ομάδας αναζωογόνησης να προβλέπει και να προετοιμάζεται για το επόμενο στάδιο στη θεραπεία του ασθενή, ενισχύοντας έτσι την αποτελεσματικότητα της ομάδας. Παρόλο που ο αλγόριθμος είναι εφαρμόσιμος στις

περισσότερες περιπτώσεις καρδιακής ανακοπής, μπορεί να προκύψει ανάγκη για επιπρόσθετες παρεμβάσεις σε ειδικές περιστάσεις.



Σχήμα 2. Αλγόριθμος εξειδικευμένης υποστήριξης της ζωής

Τροποποιημένο από: Soar J⁴

Σύμφωνα με τον αλγόριθμο⁴ αυτό ο ανανήπτης:

- 1) Επιβεβαιώνει την καρδιακή ανακοπή, απελευθερώνοντας τον αεραγωγό και ελέγχοντας ταυτόχρονα για αναπνοή και κυκλοφορία.
- 2) Καλεί την ομάδα αναζωογόνησης.

- 3) Πραγματοποιεί αδιάλειπτες θωρακικές συμπίεσεις^{83,84} και αναπνοές διάσωσης με ρυθμό 30:2 ενώ γίνεται τοποθέτηση των ηλεκτροδίων καταγραφής ρυθμού και απινίδωσης.
- 4) Σταματά τις θωρακικές συμπίεσεις μόνο για να επιβεβαιώσει το ρυθμό από τη συσκευή παρακολούθησης (monitor).
- 5) Εκτιμά τον καρδιακό ρυθμό και αποφασίζει αν αυτός είναι απινιδώσιμος (KM/AKT) ή μη απινιδώσιμος (ασυστολία/ΑΗΔ).
- 6) Αν ο ρυθμός είναι απινιδώσιμος, επαναλαμβάνει άμεσα τις θωρακικές συμπίεσεις και ταυτόχρονα, το άτομο το οποίο έχει οριστεί για τον χειρισμό του απινιδωτή, επιλέγει τη σωστή ενέργεια, πιέζει το κουμπί φόρτισης και αφού απομακρυνθούν όλα τα μέλη της ομάδας αλλά και οποιαδήποτε συσκευή οξυγόνου, χορηγεί απινίδωση. Αν ο ρυθμός είναι μη απινιδώσιμος, ξεκινά αμέσως τις θωρακικές συμπίεσεις και το άτομο που είναι υπεύθυνο για τα φάρμακα χορηγεί αδρεναλίνη 1mg ενδοφλεβίως.
- 7) Μόλις εξασφαλιστεί η βατότητα του αεραγωγού (λαρυγγική μάσκα, ενδοτραχειακή διασωλήνωση), εφαρμόζονται θωρακικές συμπίεσεις με ρυθμό 100-120/min, αναπνοές 10/min και τοποθετείται καπνογράφος.⁸⁵
- 8) Χορηγεί αμιωδαρόνη μετά το 3^ο και 5^ο shock⁸⁶ όταν ο ρυθμός είναι απινιδώσιμος και αδρεναλίνη κάθε 3-5 min και στις δύο περιπτώσεις και εκτιμά την ανάγκη χορήγησης και άλλων φαρμάκων ανάλογα το αίτιο που προκάλεσε την ανακοπή.
- 9) Αναζητά τα αναστρέψιμα αίτια που ενδέχεται να οδήγησαν στην καρδιακή ανακοπή, τον τρόπο και τα μέσα να τα αντιμετωπίσει.⁸⁷
- 10) Αν διαπιστωθεί οργανωμένη ηλεκτρική δραστηριότητα συμβατή με καρδιακή παροχή κατά τη διάρκεια ελέγχου του ρυθμού, τότε θα πρέπει ο ανανήπτης να ψηλαφίσει σφυγμό σε κεντρική αρτηρία και, αν υπάρχει, να ξεκινήσει τη φροντίδα μετά την αναζωογόνηση κατά ABCDE δίνοντας μεγάλη σημασία στη στοχευμένη διαχείριση της θερμοκρασίας.

Κεφάλαιο 4

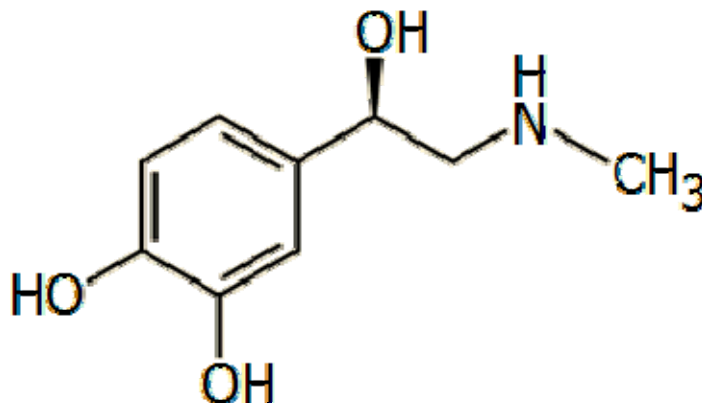
Φάρμακα στην Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση

Οι δύο φαρμακευτικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται στην καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, είναι η αδρεναλίνη και η αμιοδαρόνη. Έχει παρατηρηθεί από μελέτες ότι βελτιώνουν την έκβαση της καρδιακής ανακοπής βελτιώνοντας την αιματική ροή στην καρδιά και τον εγκέφαλο κατά την ΚΑΑ⁸⁸, μεγιστοποιώντας την πιθανότητα ανάκτησης αυτόματης κυκλοφορίας⁸⁹, μέχρι σήμερα όμως δεν έχει αποδειχθεί όφελος ως προς την επιβίωση μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο. Η αδρεναλίνη, στους απινιδώσιμους ρυθμούς (KM/AKT), χορηγείται σε δόση 1mg μετά τον 3^ο απινιδισμό και ακολούθως κάθε 3-5 min, ενώ στους μη απινιδώσιμους (ασυστολία/ΑΗΔ) χορηγείται άμεσα με την έναρξη των θωρακικών συμπίεσεων. Η αμιοδαρόνη έχει θέση μόνο στους απινιδώσιμους ρυθμούς μετά τον 3^ο απινιδισμό σε δόση 300 mg μαζί με την αδρεναλίνη, ενώ μετά τον 5^ο απινιδισμό επαναλαμβάνεται μια δόση των 150 mg.⁴

Αδρεναλίνη

Η αδρεναλίνη ανακαλύφθηκε από τον Αμερικανό John Abel (1857-1936) και από τον Jokichi Takamine το 1901. Τρία χρόνια αργότερα ο Elliot ανέφερε ότι η αδρεναλίνη απελευθερώνεται από τις νευρικές απολήξεις του συμπαθητικού συστήματος και δρα στις λείες μυϊκές ίνες. Παρασκευάστηκε από το χημικό Friedrich Stolz (1860-1936) της φαρμακευτικής εταιρείας Hoechst στη Φρανκφούρτη το 1905. Η παρουσία αδρενεργικών υποδοχέων στους οποίους δρα η αδρεναλίνη έγινε γνωστή 100 χρόνια μετά από την ανακάλυψη της αδρεναλίνης.

Η αδρεναλίνη είναι μία κατεχολαμίνη, ανήκει στην οικογένεια των αμινών (Εικόνα 6) και απεκκρίνεται από το μυελό των επινεφριδίων. Παρεμβαίνει στο μεταβολισμό και την αποθήκευση του γλυκογόνου και των λιπαρών οξέων και είναι νευροδιαβιβαστής του αδρενεργικού νευρικού συστήματος δρώντας στους α και β υποδοχείς. Το τελικό αποτέλεσμα της δράσης της είναι σύνθετο και εξαρτάται από τη συγκέντρωση του αδρενεργικού παράγοντα και τον τύπο των υποδοχέων (α ή β) που υπερσχύουν στον συγκεκριμένο ιστό-στόχο. Χορηγείται, εκτός από την καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση, σε σοβαρή κρίση άσθματος, σε αναφυλακτικό και σηπτικό shock.



Εικόνα 6. Χημικός τύπος αδρεναλίνης

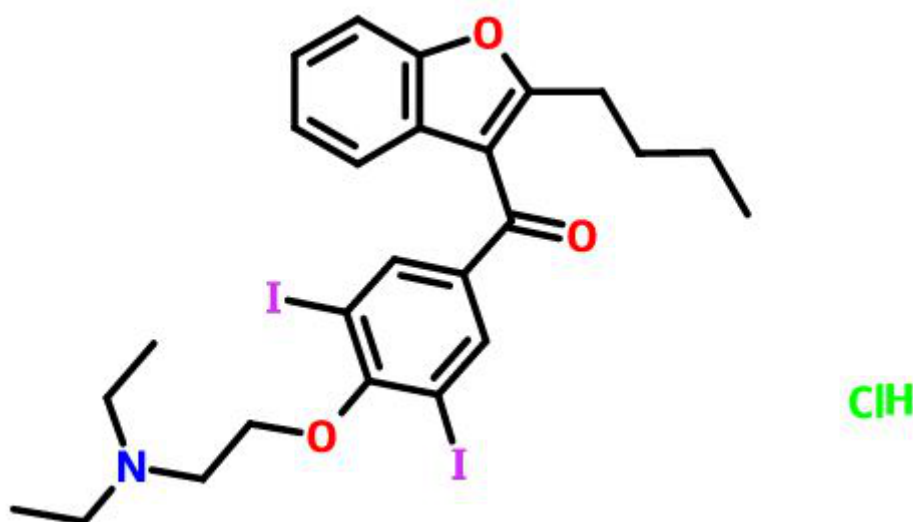
Από το διαδίκτυο, Google Images

Οι δράσεις της αδρεναλίνης στην ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας καθορίζονται από την α- δράση της. Η αδρεναλίνη αυξάνει την πίεση των στεφανιαίων αγγείων, προκαλώντας περιφερική αγγειοδιαστολή, που διατηρεί τον αγγειακό τόνο και εμποδίζει την αγγειακή κατάρρευση. Η δράση της είναι εμφανής στη διαστολική πίεση της θωρακικής αορτής. Αν η πλήρωση των στεφανιαίων αγγείων είναι πάνω από 30 mmHg, η 24ωρη επιβίωση είναι κατά πολύ αυξημένη.⁹⁰ Σε αντίθεση με την α-, η β-αδρενεργική διέγερση μπορεί να έχει αρνητικά αποτελέσματα⁹¹, καθώς αυξάνει την κατανάλωση οξυγόνου στο μυοκάρδιο που μαρμαίρει, μειώνει την αιμάτωση⁹² και σχετίζεται με κακή λειτουργία της αριστερής κοιλίας μετά την αναζωογόνηση.⁹³ Τόσο οι α- όσο και οι β-αδρενεργικοί αγωνιστές αυξάνουν την ισχαιμική βλάβη του μυοκαρδίου. Οι α1 αγωνιστές αυξάνουν τις ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο⁹⁴ και κατά συνέπεια μπορεί να αυξήσουν τη σοβαρότητα της μυοκαρδιακής λειτουργίας κατά την περίοδο μετά την αναζωογόνηση. Ακόμα δεν έχει επιβεβαιωθεί αν η αδρεναλίνη έχει τελικά κάποια επίδραση στην επιβίωση εκτός από την ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας, αλλά όλο και περισσότεροι⁹⁵ υποστηρίζουν ότι η ενδοφλέβια χορήγηση αδρεναλίνης μπορεί να αυξάνει την πίεση των στεφανιαίων αρτηριών αλλά δεν βελτιώνει την επιβίωση, καθώς επιδεινώνει την ήδη υπάρχουσα δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

Αμιωδαρόνη

Η αμιωδαρόνη είναι ένα από τα σημαντικότερα και ισχυρότερα αντιαρρυθμικά φάρμακα. Εκτός από αντιαρρυθμικό τάξης III που προκαλεί αύξηση της ανερέθιστης

περιόδου του μυοκαρδίου, διαθέτει και ιδιότητες της τάξης ΙΑ αναστέλλοντας τους διαύλους νατρίου και είναι ασθενής μη εκλεκτικός αναστολέας των β-υποδοχέων (τάξη ΙΙ) και των διαύλων ασβεστίου (τάξη ΙV). Μέσω των δράσεων αυτών θεωρητικά προλαμβάνει την εμφάνιση θανατηφόρων κοιλιακών αρρυθμιών.⁹⁶ Μπορεί να χορηγηθεί τόσο από του στόματος όσο και ενδοφλέβια και είναι λιποδιαλυτή (**Εικόνα 7**).



Εικόνα 7. Χημικός τύπος αμιωδαρόνης

Από το διαδίκτυο, Google Images

Η αμιωδαρόνη συσσωρεύεται στο ήπαρ, στους πνεύμονες, στο δέρμα και σε άλλα όργανα και για να αποκτήσει θεραπευτικά και δραστικά επίπεδα για την αντιμετώπιση των αρρυθμιών, θα πρέπει να δοθεί σε δόση φόρτισης. Αντίστροφα, όταν διακοπεί η χορήγησή της, καθυστερεί να αποβληθεί από τον οργανισμό συνεχίζοντας τη δράση της για 1-2 μήνες ακόμα. Αποβάλλεται κυρίως από το ήπαρ οπότε χορηγείται με σχετική ασφάλεια σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών που λαμβάνουν αμιωδαρόνη επί μακρών και περιλαμβάνουν διαταραχές θυρεοειδούς, πνευμονοπάθειες, ηπατικές διαταραχές με αύξηση των ηπατικών ενζύμων μέχρι και κίρρωση, κυανό χρωματισμό του δέρματος, διαταραχές κερατοειδούς, ναυτία και δυσκοιλιότητα αλλά και βραδυκαρδία, κολποκοιλιακό αποκλεισμό και πιο σπάνια πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία Torsades de pointes.^{97,98} Σύμφωνα με τα

αποτελέσματα δύο τυχαιοποιημένων μελετών που έδειξαν υπεροχή της αμιωδαρόνης σε σχέση με τη λιδοκαΐνη ως προς την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας και την επιβίωση μέχρι την είσοδο στο νοσοκομείο σε θύματα εξωνοσοκομειακής ανακοπής, η αμιωδαρόνη αποτελεί πλέον το δεύτερο φάρμακο που ενδείκνυται για την αντιμετώπιση των απινιδώσιμων ρυθμών της ανακοπής.^{99,100}

Κεφάλαιο 5

Σενθακίνη

5.1. Ιστορικά στοιχεία

Η αρτηριακή υπέρταση έχει αναγνωρισθεί ως παράγοντας κινδύνου για προσβολή και θάνατο από καρδιαγγειακά νοσήματα πάνω από μισό αιώνα. Η αντιμετώπιση της υπέρτασης είναι συνήθως συνδυασμός παρέμβασης στον τρόπο ζωής και φαρμακευτικής θεραπείας. Ένας μεγάλος αριθμός αντιυπερτασικών φαρμάκων αναπτύχθηκε τα τελευταία χρόνια. Από τις αρχές της δεκαετίας του 70, χρησιμοποιούνται με επιτυχία τα αντιυπερτασικά με κεντρική δράση. Τα φάρμακα αυτά (με γνωστότερους εκπροσώπους την α-μεθυλντόπα και την κλονιδίνη) δρουν στους κεντρικούς α-αδρενεργικούς υποδοχείς, στο αγγειοκινητικό κέντρο στο στέλεχος του εγκεφάλου και στον υποθάλαμο. Αναστέλλουν την εκροή των συμπαθητικών εκφορτίσεων προς τους περιφερικούς νευρώνες και την απελευθέρωση νορεπινεφρίνης, ελαττώνοντας έτσι την μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ), την καρδιακή συχνότητα (ΚΣ), την καρδιακή παροχή (ΚΠ) και τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις (ΣΑΑ). Η νορεπινεφρίνη είναι ο κύριος νευροχημικός διαβιβαστής του κεντρικού και του περιφερικού συμπαθητικού νευρικού συστήματος κι εκκρίνεται από τις μεταγαγγλιακές αδρενεργικές νευρικές απολήξεις. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειές τους είναι ξηροστομία, αίσθημα ζάλης, κόπωση, βραδυκαρδία, φαινόμενο Raynaud, κατάθλιψη, κεφαλαλγία, αίσθημα ευφορίας, νυκτερινή ανησυχία, εξάνθημα, δυσκοιλιότητα, υπνηλία και λιγότερο συχνά διαταραχή της σεξουαλικής λειτουργίας. Αξίζει να σημειωθεί ότι η απότομη διακοπή των φαρμάκων αυτών (ιδίως της κλονιδίνης), συσχετίζεται με το γνωστό φαινόμενο διακοπής ή στέρησης, που χαρακτηρίζεται από συμπτώματα περίσσειας κατεχολαμινών, ταχυκαρδία, κεφαλαλγία, ναυτία, ανησυχία, εμέτους και ταχεία επανεμφάνιση της υπέρτασης 12-14 ώρες μετά την τελευταία δόση του φαρμάκου, συχνά σε επίπεδα υψηλότερα από τα πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Από την άλλη, τα κεντρικώς δρώντα αντιυπερτασικά έχουν ποικίλες αλληλεπιδράσεις με φάρμακα ή άλλες ουσίες. Αυξάνουν το υποτασικό αποτέλεσμα κατά τη συγχορήγηση με οινόπνευμα, αναισθητικά, άλλα αντιυπερτασικά, αντιψυχωσικά, ντοπαμινεργικά (λεβοντόπα) και μυοχαλαρωτικά φάρμακα. Επίσης, τα

αντιόξινα ελαττώνουν την απορρόφηση. Έχει διαπιστωθεί, ότι η ενδοθηλίνη επηρεάζει τις καρδιαγγειακές επιδράσεις της κλονιδίνης. Παρομοίως, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά ανταγωνίζονται το υποτασικό αποτέλεσμα της και αυξάνουν τον κίνδυνο υπέρτασης κατά τη διακοπή της χορήγησής της.

Η κλονιδίνη αποτελεί τον πρωτότυπο εκπρόσωπο των α_2 -αδρενεργικών αγωνιστών. Ως εκ τούτου, ήταν αισθητή η ανάγκη εύρεσης ενός άλλου φαρμάκου με δράσεις παρόμοιες με την κλονιδίνη, που να στερείται όμως των παρενεργειών της. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα τη σύνθεση και τη βιολογική εξέταση μια μεγάλης σειράς φαρμάκων, των κουϊνιλοναλκυλπιπεραζινών. Μεταξύ των ενώσεων που εξετάστηκαν, το 1976, οι Murthi και συν, παρατήρησαν ότι μία ουσία, η 2-[2-[4-(3-μεθυλφαινύλ)-1-πιπεραζινύλ]αίθυλ]κουϊνολίνη καλούμενη ως σενθακίνη (centhaquin), βρέθηκε να διαθέτει πολλά υποσχόμενη υποτασική δραστηριότητα.¹⁰¹ Έκτοτε, αρκετοί ερευνητές μελέτησαν τη δράση της σενθακίνης σε ζωικά πειραματικά μοντέλα.

Το 1985, οι Bhatnagar και συν, κατόρθωσαν να δείξουν ότι η σενθακίνη πέραν της υπότασης που προκαλεί, παρουσιάζει θετική ινότροπη δράση καθώς και αύξηση των κοιλιακών συσπάσεων στο μυοκάρδιο κουνελιών.¹⁰² Λίγα χρόνια μετέπειτα, οι SrimaI και συν, επιβεβαίωσαν τη θετική ινότροπη δράση της σενθακίνης σε ινδικά χοιρίδια, μέσω μιας αρχικής αύξησης η οποία ακολουθείται από μείωση της αυτόματης απελευθέρωσης νορεπινεφρίνης, γεγονός που υποδηλώνει την επίδραση της σενθακίνης στην έκκριση των κατεχολαμινών.¹⁰³

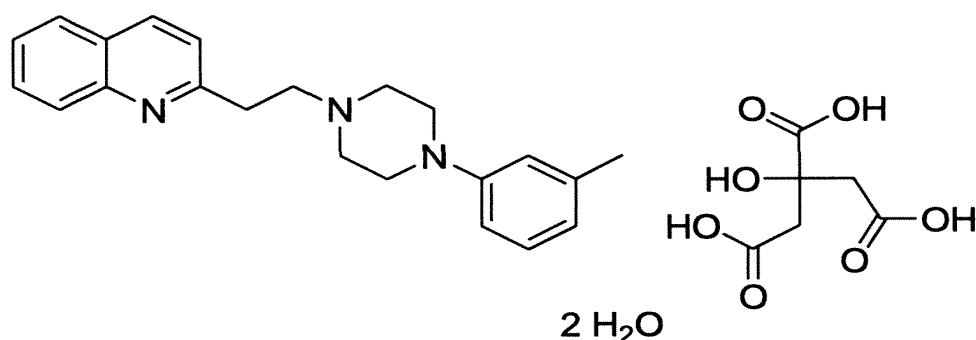
Με τα ανωτέρω αναφερομένων - και έχοντας πλέον αναπτυχθεί σχετικές καινοτόμες τεχνολογίες - ήταν ένα χρόνο μετά, να πραγματοποιηθεί από τους επιστήμονες η δομική αποσαφήνιση του μορίου της σενθακίνης.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ Αν και η χορήγηση της σενθακίνης μία φορά την ημέρα για 15 ημέρες δεν προκάλεσε καμία ανοχή σε πειραματόζωα, το 1995 η χρήση της σε ανθρώπους διακόπηκε μετά από κλινικές μελέτες της φάσης I, λόγω της μικρής διάρκειας δράσης της και της ταχείας ανάπτυξης ανοχής, οδηγώντας τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων και Τροφίμων (FDA) στη διακοπή της έρευνας.¹⁰⁷ Στον Πίνακα 1 συνοψίζονται οι σημαντικότερες χρονολογίες στην ιστορία της σενθακίνης.

1976	Στην ανάγκη εύρεσης μίας αντιυπερτασικής ουσίας με δράσεις παρόμοιες με την κλονιδίνη, που να στερείται όμως των παρενεργειών της, οι <i>Murthi et al</i> συνθέτουν μία κουϊνιλοναλκυλππεραζίνη, την οποία ονομάζουν «σενθακίνη».
1985	Οι <i>Bhatnagar et al</i> παρατηρούν για πρώτη φορά ότι η σενθακίνη παρουσιάζει θετική ινότροπη δράση και αύξηση των κοιλιακών συσπάσεων στο μυοκάρδιο κουνελιών.
1990	Οι <i>Srimal et al</i> επιβεβαιώνουν τη θετική ινότροπη δράση της σενθακίνης σε ινδικά χοιρίδια, ενισχύοντας τη δράση της νορεπινεφρίνης.
1991	Επιχειρείται από τους επιστήμονες η δομική αποσαφήνιση του μορίου της σενθακίνης με τη μέθοδο της κρυσταλλογραφίας και της φασματοσκοπίας υπερύθρων.
1995	Μετά από κλινικές μελέτες φάσης I σε ανθρώπους ο F.D.A. αποσύρει τη σενθακίνη λόγω της μικρής διάρκειας δράσης της και της ταχείας ανάπτυξης ανοχής.

Πίνακας 1. Οι σημαντικότερες χρονολογίες στην ιστορία της σενθακίνης

5.2. Στοιχεία χημείας

Μετά την αρχική σύνθεση της σενθακίνης, διεξήχθησαν λεπτομερείς μελέτες δομικής αποσαφήνισης, συμπεριλαμβανομένης της φασματοσκοπίας υπερύθρων και της κρυσταλλογραφίας. Η σενθακίνη ανήκει στην κατηγορία των κουϊνιλοναλκυλππεραζινών και υφίσταται ως ισομερής χημική ένωση. Η χημική ονομασία είναι 2-[2-[4-(3-μεθυλφαινύλ)-1-πιπεραζινύλ]αίθυλ]κουϊνολίνη. Συντίθεται από την αντίδραση της 2-βινυλκουϊνολίνης με την 1-(3-μεθυλφαινύλ)πιπεραζίνη. Ο χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) είναι περίπου 6 λεπτά. Ως ελεύθερη βάση είναι λιπόφιλη και αδιάλυτη στο νερό ενώ το άλας της είναι υδατοδιαλυτό. Το κιτρικό άλας της σενθακίνης προκύπτει από τη ένωση της σενθακίνης με κιτρικό οξύ (**Εικόνα 8**).¹⁰⁸ Ο χημικός τύπος του μορίου είναι $C_{28}H_{33}N_3O_7 \cdot 2H_2O$ και το μοριακό του βάρος 559.253 g/mol.



Εικόνα 8. Η χημική δομή της κίτρινης σενθακίνης.

Από: *Reniguntala MSJ et al.*¹⁰⁸

5.3. Πλειοτροπικές δράσεις σενθακίνης

5.3.1. Αναισθητικές ιδιότητες

Οι α_2 -αδρενεργικοί αγωνιστές εμφανίζουν μια ποικιλία δράσεων στο κεντρικό νευρικό σύστημα (αγχόλυση, καταστολή, αναλγησία) και το καρδιαγγειακό (υπόταση και βραδυκαρδία) που τους καθιστούν χρήσιμους στην αναισθητική πρακτική. Συγχορήγηση κλονιδίνης με άλλους κατασταλτικούς παράγοντες επάγουν συνεργική κατασταλτική δράση σε ζώα,¹⁰⁹ καθώς και σε ανθρώπους. Η κύρια δράση έχει εντοπισθεί στον υπομέλανα τόπο του εγκεφαλικού στελέχους.¹¹⁰ Επίσης, έχει παρατηρηθεί αγχολυτική δραστηριότητα των α_2 -αδρενεργικών αγωνιστών, αν και αυτή η επίδραση χάνεται μετά από χρόνια χορήγησή τους.¹¹¹

Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η σενθακίνη προκαλεί μια δόσοεξαρτώμενη αναλγησία σε ποντίκια.¹¹² Σε αντίθεση με την κλονιδίνη, η σενθακίνη δεν ενίσχυσε την αναλγησία εκ μορφίνης, αλλά προκάλεσε ήπια υποθερμία που δεν κατέστη δυνατό να αποκλειστεί φαρμακευτικά.¹¹² Έτερες μελέτες έδειξαν ότι η επίδραση της σενθακίνης στην αντίληψη του ερεθίσματος του πόνου ενδέχεται να αποκλειστεί μερικώς από την νοχιμβίνη, την ιδαζοξάνη και τη ναλοξόνη, υποδηλώνοντας συμμετοχή των α_2 -αδρενεργικών υποδοχέων και των υποδοχέων ιμιδαζολίνης και απιοειδών. Δεδομένου ότι τόσο η νοχιμβίνη όσο και η ιδαζοξάνη είναι δυνατό να εμποδίσουν τη διεγερση των α_2 -αδρενοϋποδοχέων,¹¹³ αλλά και της διαφορετικής συγγένειας που εμφανίζουν με τους α_2 -ισοϋποδοχείς, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η λεπτομερής διερεύνηση της ευαισθησίας των υποτύπων α_2 στη δράση της σενθακίνης.

Υπάρχουν τρεις υπότυποι των α_2 -αδρενεργικών υποδοχέων στους ιστούς των θηλαστικών, οι α_{2A} , α_{2B} , και α_{2C} .¹¹⁴ Η κατανομή των α_2 -αδρενοϋποδοχέων παρουσιάζει ιστοειδικότητα. Στον άνθρωπο, οι α_{2A} -αδρενοϋποδοχείς απαντώνται στα αιμοπετάλια και στο ΚΝΣ, οι α_{2B} -αδρενοϋποδοχείς στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, στους νεφρούς και σε μικρό ποσοστό στον εγκέφαλο ενώ οι α_{2C} -αδρενοϋποδοχείς εντοπίζονται κυρίως στο ΚΝΣ. Ο κάθε υπότυπος μπορεί να είναι μοναδικά υπεύθυνος για μερικές, αλλά όχι για όλες, τις δράσεις των α_2 -αγωνιστών. Οι α_{2A} -αδρενεργικοί υποδοχείς μεσολαβούν πρωτίστως στην αναλγησία, την καταστολή, την υποθερμία την υπόταση και τη βραδυκαρδία¹¹⁵ ενώ οι α_{2B} -αδρενεργικοί υποδοχείς είναι υπεύθυνοι για τη βραχυπρόθεσμη υπερτασική απόκριση στους α_2 -αγωνιστές.¹¹⁶ Οι α_{2C} -αδρενοϋποδοχείς φαίνεται να συμμετέχουν σε πολλές λειτουργίες του ΚΝΣ, όπως το αντανακλαστικό του πανικού (startle reflex), η απόκριση στο stress και η κινητικότητα (Πίνακας 2).¹¹⁵

	α_{2A}	α_{2B}	α_{2C}
Νευρικές λειτουργίες	Προσυναπτική αναστολή έκκρισης νοραδρεναλίνης	Προσυναπτική αναστολή έκκρισης νοραδρεναλίνης	Προσυναπτική αναστολή έκκρισης νοραδρεναλίνης
	Υπόταση		Έλεγχος αναστολής έκκρισης νοραδρεναλίνης από τα επινεφρίδια
	Αναλγησία		Έλεγχος συμπεριφοράς
	Καταστολή Αναστολή επιληπτικών κρίσεων		
	Υποθερμία		
	Νευροπροστασία		
		Υπέρταση	Έλεγχος έκκρισης ινσουλίνης
		Αναγέννηση στον πλακούντα	
Μη-νευρικές λειτουργίες	Έλεγχος έκκρισης ινσουλίνης		

Πίνακας 2. Επισκόπηση των σημαντικών λειτουργιών κάθε υπότυπου των α_2 -αδρενεργικών υποδοχέων

Η ταξινόμηση των α_2 -αδρενεργικών υποδοχέων καθορίζεται με βάση τη συγγένεια δραστικών ουσιών που συνδέονται με αυτές.¹¹⁷ Έτσι, οι α_{2A} -αδρενοϋποδοχείς έχουν χαμηλή συγγένεια με την πραζοσίνη αλλά υψηλή με την οξυμεταζολίνη και την νοχιμβίνη. Αντίθετα, οι α_{2B} -αδρενοϋποδοχείς έχουν μικρή συγγένεια με την οξυμεταζολίνη και σχετικά μεγάλη συγγένεια με την πραζοσίνη.¹¹⁸ Οι α_{2C} -αδρενοϋποδοχείς ορίζονται με βάση τη σειρά της βιολογικής τους συγγένειας με ένα μεγάλο αριθμό α_2 -ανταγωνιστών.¹¹⁹ Όπως αναφέρεται παραπάνω, η νοχιμβίνη μπορεί να αποκλείσει μερικώς την επίδραση της σενθακίνης στην αντίληψη του ερεθίσματος του πόνου. Επίσης έχειδειχθεί, πως η αναλγητική και κατασταλτική δράση της κλονιδίνης σε επίμυες οφείλεται σε διέγερση των α_{2A} -αδρενοϋποδοχέων, αφού αναστρέφεται μερικώς μετά από τη χορήγηση νοχιμβίνης. Αντίθετα, δεν αναστρέφει τη δράση της κλονιδίνης στην αρτηριακή πίεση και τον καρδιακό ρυθμό. Συνεπώς, θα μπορούσε να υπάρχει ένα μοναδικό μέρος για τη σενθακίνη στους α_{2A} -αδρενεργικούς υποδοχείς σχετικά με τη θεραπεία ορισμένων μορφών πόνου.

5.3.2. Καρδιαγγειακές ιδιότητες

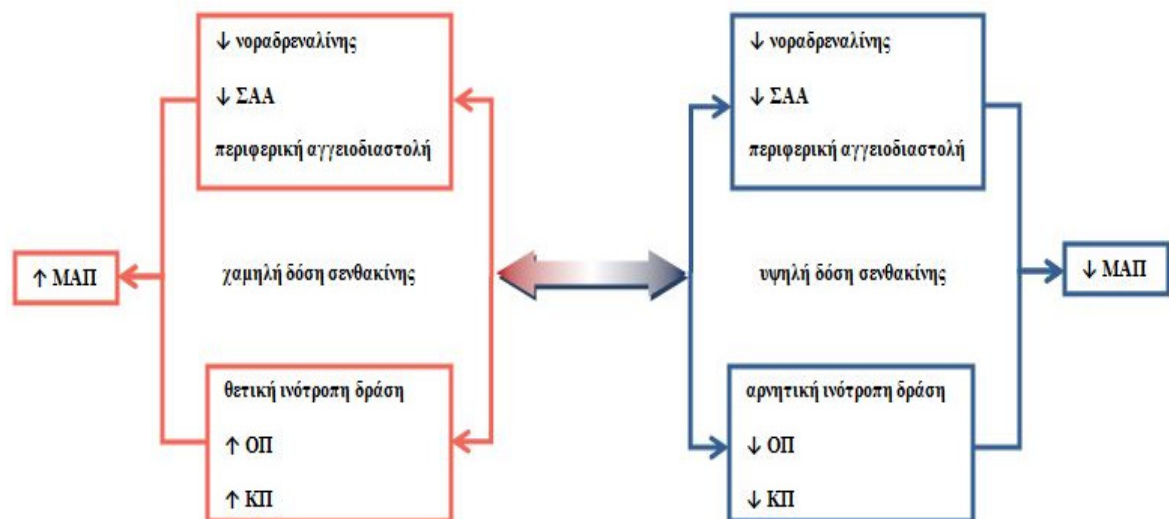
Η φαρμακολογία του σενθακίνης στο καρδιαγγειακό σύστημα είναι μοναδική, επειδή ασκεί θετική ινότροπη και συμπαθητικολυτική δράση. Η σενθακίνη είναι ένας καρδιαγγειακός παράγοντας παρόμοιος με την κλονιδίνη με εκλεκτική κεντρική δράση στους α -αδρενεργικούς υποδοχείς αναστέλλοντας την απελευθέρωση της νοραδρεναλίνης. Προκαλεί περιφερική αγγειοδιαστολή, μείωση των ΣΑΑ και ως εκ τούτου, μείωση της ΜΑΠ.¹²⁰ Από την άλλη, πρώτοι οι Bhatnagar και συν, το 1985, παρατήρησαν ότι η σενθακίνη παρουσιάζει θετική ινότροπη δράση στο μυοκάρδιο κουνελιών.¹⁰² Αργότερα, το 1990, οι Srimal και συν, επιβεβαίωσαν τη θετική ινότροπη δράση της σε ινδικά χοιρίδια, αυξάνοντας την ΚΠ και τον όγκο παλμού (ΟΠ).¹⁰³

Προς αυτήν την κατεύθυνση, αρκετοί ερευνητές μελέτησαν την επίδραση της σενθακίνης σε ζωικά πειραματικά μοντέλα. Ένα χρόνο μετά, οι Srimal και συν, διαπίστωσαν ότι η σενθακίνη προκαλεί μια δόσοεξαρτώμενη μείωση στη ΜΑΠ και στον καρδιακό ρυθμό τόσο σε αναισθητοποιημένους όσο και μη αναισθητοποιημένους επίμυες. Παρατήρησαν επίσης, ότι η αύξηση της περιφερικής αιμάτωσης ήταν παρόμοια με εκείνη της ακετυλοχολίνης και της παπαβερίνης. Ωστόσο, η αγγειοδιασταλτική επίδραση της σενθακίνης δεν ήταν δυνατό να αποκλειστεί από την ατροπίνη ή τη διβenaμίνη. Άλλες έρευνες έδειξαν ότι η σενθακίνη δεν επηρεάζει τις αυτόματες συσπάσεις του δεξιού κόλπου, αλλά ενισχύει σημαντικά την θετική ινότροπη δράση της

νορεπινεφρίνης.¹²¹ Αρκετά χρόνια αργότερα, οι Lavhale και συν, επιβεβαίωσαν τη σχέση εξάρτησης της αρτηριακής πίεσης με τη δοσολογία της σενθακίνης.¹²² Συγκεκριμένα, χαμηλές δόσεις σενθακίνης (0,05 mg/kg, 10 φορές περίπου χαμηλότερη της υποτασικής δόσης) αύξησαν την ΚΠ και τη ΜΑΠ σε αντίθεση με υψηλότερες δόσεις (0,45 mg/kg), οι οποίες προκάλεσαν περιφερική αγγειοδιαστολή και μείωση της ΜΑΠ (Εικόνα 9).

Το τελευταίο διάστημα, χρησιμοποιείται στην έρευνα η κιτρική σενθακίνη, ένα άλας που προκύπτει από την ένωση σενθακίνης-κιτρικού οξέος. Η κιτρική σενθακίνη είναι υδατοδιαλυτή σε αντίθεση με την ελεύθερη βάση, η οποία ως λιπόφιλη χρειάζεται συγκεκριμένο διαλύτη για τη διάλυσή της στο νερό και στο αίμα, γεγονός που την καθιστά αποτελεσματικότερη κατά την ενδοφλέβια χορήγηση. Πρόσφατη μελέτη κατέδειξε ότι οι καρδιαγγειακές δράσεις του άλατος της σενθακίνης αναφορικά με τις ΚΠ, ΣΑΑ και ΜΑΠ ήταν ενισχυμένες σε στατιστικά σημαντικό βαθμό σε σύγκριση με τις αντίστοιχες της σενθακίνης.¹⁰⁸

Τα ανωτέρω δεδομένα, καθιστούν την σενθακίνη ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της μικροκυκλοφορίας και της ιστικής αιμάτωσης. Σε καταστάσεις υποάρδευσης, όπως συμβαίνει για παράδειγμα στην αιμορραγική καταπληξία, ο συνδυασμός των δράσεων αυτών, της ελάττωσης δηλαδή των ΣΑΑ από την μία πλευρά και της αύξησης της ΚΠ από την άλλη, ενδέχεται να βελτιώσει την περιφερική αιμάτωση και να παίξει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση και προστασία των οργάνων.



Εικόνα 9. Οι καρδιαγγειακές δράσεις της σενθακίνης σε συνάρτηση με τη δοσολογία της. ΚΠ: Καρδιακή παροχή, ΟΠ: Όγκος παλμού, ΜΑΠ: Μέση αρτηριακή πίεση, ΣΑΑ: Συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις.

5.4. Ανασκόπηση βιβλιογραφίας.

Δεδομένων των καρδιαγγειακών ιδιοτήτων της, η σενθακίνη έχει προσελκύσει τα τελευταία χρόνια, το ενδιαφέρον των ερευνητών προς την κατεύθυνση του πιθανού ρόλου της στην αιμορραγική καταπληξία. Επί του παρόντος, ένας περιορισμένος μόνο αριθμός δημοσιεύσεων υπάρχει αναφορικά με τη χρήση της σενθακίνης στην αιμορραγική καταπληξία. Πρόκειται ουσιαστικά για πειραματικά μοντέλα στα οποία χρησιμοποιήθηκαν ως ζωικά πρότυπα επίμυες.

Πρώτοι οι Gulati και συν, το 2012, μελέτησαν τη δράση της σενθακίνης σε μοντέλο αιμορραγικής καταπληξίας οφειλόμενη σε αιμορραγία μέσω της μηριαίας αρτηρίας.¹²³ Πρωταρχικός σκοπός των ερευνητών ήταν να μελετήσουν αν η σενθακίνη μπορεί να ενισχύσει την αναζωογονητική δράση ενός υπέρτονου διαλύματος στην αντιμετώπιση του αιμορραγικού σοκ. Η αιμορραγία είχε ως στόχο να μειωθεί η ΜΑΠ στα 35 mmHg. Για την επίτευξη του στόχου αφαιρέθηκε όγκος αίματος περίπου 8 ml με ρυθμό 0,5-1 ml/min (~ το 35% του συνολικού βάρους τους). Οι επίμυες τυχαιοποιήθηκαν σε πέντε ομάδες παρέμβασης (n=6), διαφοροποιούμενες ως προς το είδος της αναζωογόνησης. Αναλυτικότερα, μία ομάδα έλαβε διάλυμα φυσιολογικού ορού (NS 0,9%), μία ομάδα έλαβε διάλυμα υπέρτονου χλωριούχου νατρίου (3% NaCl) και τρεις ομάδες έλαβαν διάλυμα υπέρτονου χλωριούχου νατρίου (3% NaCl) και σενθακίνη σε δόσεις 0,006 mg/kg, 0,017 mg/kg και 0,05 mg/kg αντίστοιχα, ενώ σε μια ομάδα δεν επιχειρήθηκε καθόλου αιμορραγία. Ο όγκος των υγρών που χορηγήθηκε ήταν ίσος με τον όγκο του αίματος που αφαιρέθηκε. Η διάρκεια της υποτασικής φάσης, δηλαδή το χρονικό διάστημα από το πέρας της αιμορραγίας ως την έναρξη των προσπαθειών αναζωογόνησης ήταν 30 min. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι στις ομάδες που έλαβαν σενθακίνη, η ΚΠ και η ΜΑΠ, αυξήθηκαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό σε σχέση με τις ομάδες που έλαβαν μόνο υγρά. Επίσης, οι ίδιες ομάδες εμφάνισαν χαμηλότερες ΣΑΑ, οι οποίες συσχετίστηκαν με βελτιωμένη περιφερική αιμάτωση. Σχετικά με την αερομετρική εικόνα, οι ομάδες της σενθακίνης παρουσίασαν καλύτερο pH και γαλακτικό οξύ. Τέλος, όσον αφορά την επιβίωση, τα πειραματόζωα που έλαβαν σενθακίνη είχαν μεγαλύτερο χρόνο ζωής σε σύγκριση με τις υπόλοιπες ομάδες. Ειδικότερα, οι επίμυες που έλαβαν θεραπεία με δόση 0,017 mg/kg σενθακίνης, παρουσίασαν την καλύτερη επιβίωση.

Ένα χρόνο αργότερα, οι Lavhale και συν επιβεβαίωσαν την ευεργετική δράση της σενθακίνης στην αναζωογόνηση της αιμορραγικής καταπληξίας.¹²² Ακολουθήθηκε το

ίδιο πειραματικό πρωτόκολλο όσον αφορά τις φάσεις, την τυχαιοποίηση και τον αριθμό των ομάδων ενώ η αναζωογόνηση τροποποιήθηκε μερικώς. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκε διάλυμα Ringer's Lactated (σε όγκο ίσο με τον όγκο του αίματος που αφαιρέθηκε), έναντι του φυσιολογικού και του υπέρτονου διαλύματος ενώ οι δόσεις της σενθακίνης που χορηγήθηκαν ήταν 0,017 mg/kg, 0,05 mg/kg και 0,15 mg/kg, αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα της μελέτης συμφωνούσαν απόλυτα με εκείνα της προηγούμενης, σχετικά με τις αιμοδυναμικές παραμέτρους και την επιβίωση. Η δόση των 0,15 mg/kg φάνηκε λιγότερο αποτελεσματική συγκριτικά με τις άλλες δύο, στο pH και στη μέση αρτηριακή πίεση.

Λαμβάνοντας υπόψη, ότι η αναζωογόνηση με μεγάλους όγκους διαλυμάτων έχει συσχετιστεί με αρκετές επιπλοκές, οι Gulati και συν, την ίδια χρονιά, μελέτησαν την επίδραση της σενθακίνης χορηγούμενη με μικρούς όγκους υγρών.¹²⁴ Εφαρμόστηκε το ίδιο πειραματικό πρωτόκολλο με τις δύο προηγούμενες μελέτες με τη διαφορά ότι η αναπλήρωση των υγρών δεν έγινε με ποσότητα ίση με την ποσότητα του αίματος που αφαιρέθηκε αλλά με αρκετά μικρότερη. Συγκεκριμένα, τα πειραματόζωα τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Την ομάδα ελέγχου, στην οποία χορηγήθηκε διάλυμα υπέρτονου χλωριούχου νατρίου 3% και στην ομάδα της σενθακίνης, στην οποία χορηγήθηκε διάλυμα υπέρτονου χλωριούχου νατρίου 3% και σενθακίνη σε δόση 0,05 mg/kg. Ο όγκος των υγρών που χορηγήθηκε αντιστοιχούσε μόλις στο 20% του όγκου αίματος που αφαιρέθηκε. Τα ευρήματα της μελέτης κατέδειξαν, ότι η ομάδα που έλαβε σενθακίνη υπερετερούσε της ομάδας που έλαβε μόνο υγρά, όσον αφορά το κύριο καταληκτικό σημείο που ήταν η επιβίωση. Επιπρόσθετα, η σενθακίνη επέφερε αύξηση της ΚΠ και της ΜΑΠ, μειώνοντας παράλληλα τις ΣΑΑ. Τέλος, το γαλακτικό οξύ μειώθηκε στην ομάδα της σενθακίνης ενώ καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε στο pH των δύο ομάδων.

Σημαντικός περιορισμός των παραπάνω μελετών αποτελεί το γεγονός ότι σε όλες, πλην της τελευταίας, οι ερευνητές δεν ήταν «τυφλοί» ως προς το είδος της χορηγούμενης θεραπείας. Στον Πίνακα 3 συνοψίζονται οι μελέτες που αφορούν τη χρήση της σενθακίνης σε μοντέλα αιμορραγικής καταπληξίας.

	Έτος	Μέθοδοι	Αποτέλεσμα
Gulati <i>et al</i>	2012	Τυχαιοποιημένη, μη-τυφλή μελέτη. Μοντέλο αιμορραγικής καταπληξίας σε επίμυες. Συγχορήγηση 3% NaCl και σενθακίνης σε δόσεις 0,006, 0,017 και 0,05 mg/kg. Οι όγκοι χορήγησης ήταν ίσοι με τους όγκους αίματος που αφαιρέθηκαν.	Η χορήγηση σενθακίνης αύξησε την ΚΠ, τη ΜΑΠ και την βραχυπρόθεσμη επιβίωση ενώ μείωσε τις ΣΑΑ. Επίσης, κατέδειξε όφελος αναφορικά με την αερομετρική εικόνα. Τα πειραματόζωα που έλαβαν θεραπεία με δόση 0,017 mg/kg σενθακίνης, παρουσίασαν την καλύτερη επιβίωση.
Lavhale <i>et al</i>	2013	Τυχαιοποιημένη, μη-τυφλή μελέτη. Μοντέλο αιμορραγικής καταπληξίας σε επίμυες. Συγχορήγηση Ringer's Lactate και σενθακίνης σε δόσεις 0,017, 0,05 και 0,15 mg/kg. Οι όγκοι χορήγησης ήταν ίσοι με τους όγκους αίματος που αφαιρέθηκαν.	Τα αποτελέσματα συμφωνούσαν απόλυτα με εκείνα της προηγούμενης μελέτης, σχετικά με τις αιμοδυναμικές παραμέτρους και την επιβίωση. Η δόση των 0,15 mg/kg φάνηκε λιγότερο αποτελεσματική συγκριτικά με τις άλλες δύο, στο pH και στη ΜΑΠ.
Gulati <i>et al</i>	2013	Τυχαιοποιημένη, μη-τυφλή μελέτη. Μοντέλο αιμορραγικής καταπληξίας σε επίμυες. Συγχορήγηση 3% NaCl και σενθακίνης σε δόση 0,05 mg/kg. Οι όγκοι χορήγησης ήταν ίσοι με το 20% των όγκων αίματος που αφαιρέθηκαν.	Η ομάδα της σενθακίνης παρουσίασε καλύτερη επιβίωση συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε μόνο υγρά. Επιπρόσθετα, η σενθακίνη αύξησε την ΚΠ και τη ΜΑΠ, μειώνοντας παράλληλα τις ΣΑΑ. Τέλος, το γαλακτικό οξύ μειώθηκε στην ομάδα της σενθακίνης ενώ καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε στο pH των δύο ομάδων.
Papapanagiotou <i>et al</i>	2015	Τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη. Χοίρειο μοντέλο αιμορραγικής καταπληξίας. Σύγκριση χορήγησης Ringer's Lactate με συγχορήγηση Ringer's Lactate και σενθακίνης σε δόση 0,015 mg/kg	Η ομάδα της σενθακίνης παρουσίασε καλύτερη επιβίωση συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε μόνο υγρά μειώνοντας το χρόνο αναζωογόνησης καθώς και τα υγρά χορήγησης. Ταυτόχρονα, η σενθακίνη αύξησε την ΚΠ και τη ΜΑΠ, μειώνοντας παράλληλα τις ΣΑΑ και την ΚΦΠ.

Πίνακας 3. Σύνοψη των μελετών που αφορούν τη χρήση σενθακίνης σε μοντέλα αιμορραγικής καταπληξίας. ΚΠ: Καρδιακή παροχή, ΜΑΠ: Μέση αρτηριακή πίεση, ΣΑΑ: Συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις, ΚΦΠ: Κεντρική φλεβική πίεση

Σύμφωνα με τα παραπάνω, διαπιστώνεται ότι τα φαρμακολογικά αποτελέσματα της σενθακίνης ευνοούν τη χρήση της σε επείγουσες καταστάσεις όπως η αιμορραγική καταπληξία. Καθώς έχει ήδη αναφερθεί, η σενθακίνη σε χαμηλές δόσεις αυξάνει την καρδιακή παροχή και μειώνει τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις, αυξάνοντας έτσι τη μέση αρτηριακή πίεση. Θεωρώντας ότι η α-αδρενεργική διέγερση που προκαλεί, αυξάνει την πίεση πλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων καθώς και ότι η διατήρηση της μικροαγγειακής αιμάτωσης κατά τη διάρκεια της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης μπορεί να μειώσει την εμφάνιση του συνδρόμου μετά από καρδιακή ανακοπή, η χρήση της σενθακίνης στην καρδιακή ανακοπή φαίνεται πολύ ελκυστική και ενδιαφέρουσα. Δεδομένου, επίσης, ότι στο πεδίο της βασικής έρευνας έχουν γίνει αρκετές μελέτες που αφορούν την επίδραση φαρμακολογικών παραγόντων κατά τη διάρκεια καρδιακής ανακοπής και συγκεκριμένα κοιλιακής μαρμαρυγής, η δράση της σενθακίνης σε χοίρειο μοντέλο κοιλιακής μαρμαρυγής αποτελεί μια ακόμα πρόκληση όσον αφορά τη βελτίωση του απινιδισμού, της ανάκτησης αυτόματης κυκλοφορίας και της επιβίωσης.

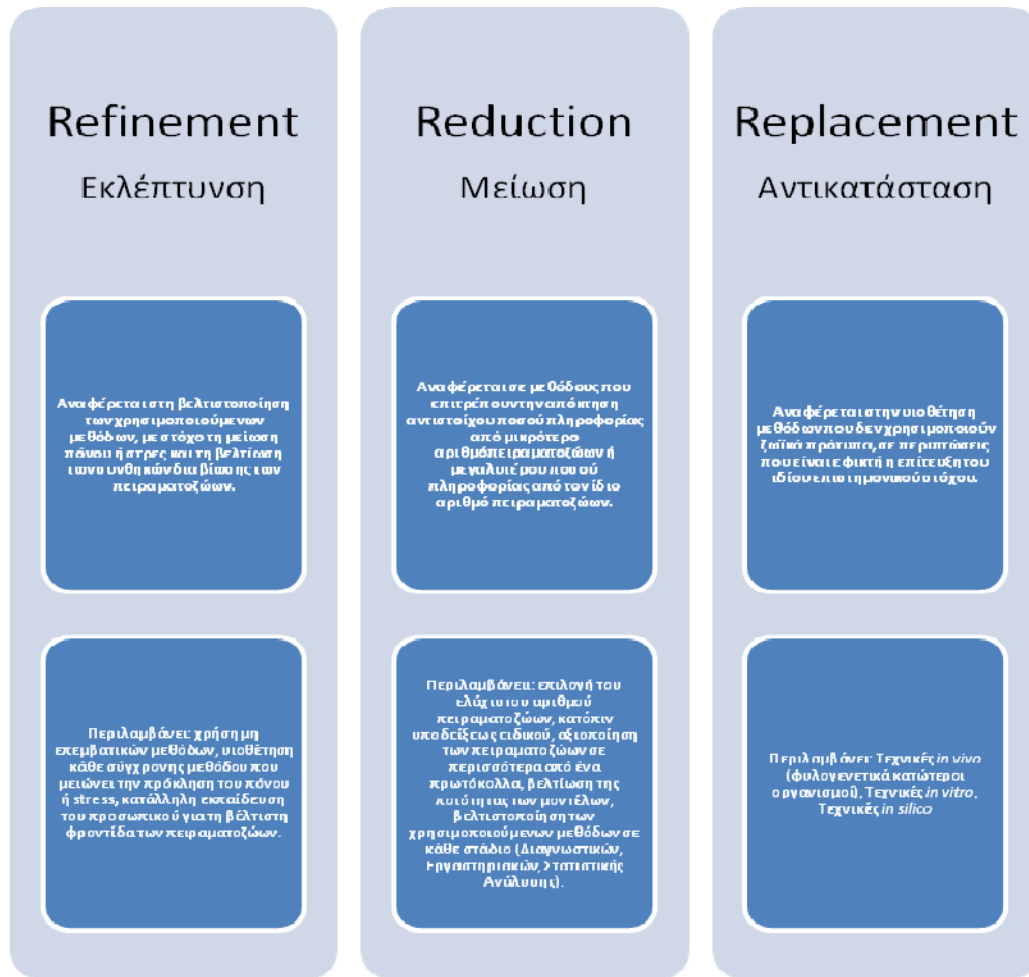
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 6

Υλικό και μέθοδοι

6.1. Προετοιμασία

Μετά από την έγκριση (αρ. πρωτοκόλλου 7096/05-11-2014) της αρμόδιας Διεύθυνσης Κτηνιατρικών Υπηρεσιών της Νομαρχίας Αθηνών (βάσει του Προεδρικού Διατάγματος 160/1991, της Ευρωπαϊκής Οδηγίας 86/609 και του Νόμου 2015/1992, σε συμφωνία με την Ευρωπαϊκή Σύμβαση « για την προστασία των σπονδυλοζώων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς και επιστημονικούς σκοπούς, 123/1986 »), μελετήθηκαν 20 υγιείς χοίροι, τύπου Landrace/Large-White, γένους θηλυκού, μέσου βάρους 20 ± 1 kg και ηλικίας 10-12 εβδομάδων, όλοι προερχόμενοι από την ίδια ζωοκομική μονάδα (Βαλιδάκης, Κορωπί, Ελλάδα). Η έρευνα πραγματοποιήθηκε στις εγκαταστάσεις του Ερευνητικού – Πειραματικού Κέντρου ELPEN (ευρωπαϊκός αρ. αναφοράς EL 09 BIO 03). Η κιτρική σενθακίνη (Lot#PMZ-2010/2011/10A) παρασκευάστηκε στην εταιρεία Pharmazz India Private Limited, Greater Noida, India. Πριν από οποιαδήποτε παρέμβαση, οι χοίροι τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες με τη βοήθεια σφραγισμένων φακέλων που εκχωρούσαν τα ζώα είτε στην ομάδα ελέγχου (n=10) στην οποία χορηγήθηκε αδρεναλίνη και N/S 0,9% (Ομάδα C), είτε στην ομάδα της σενθακίνης (n=10) στην οποία χορηγήθηκε αδρεναλίνη και σενθακίνη (Ομάδα S). Η μελέτη ήταν τυφλή ως προς το είδος της χορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής με τη χρήση καλυμμένης σύριγγας, ώστε να μη διακρίνεται το περιεχόμενό της, ενώ η προετοιμασία των φαρμάκων έγινε από έναν βοηθό ερευνητή ο οποίος δεν έλαβε μέρος σε κανένα άλλο σημείο του πειράματος. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε από έναν ειδικό, ο οποίος δεν είχε επίγνωση της δοθείσας αγωγής σε καμία από τις ομάδες. Η επιλογή για τον αριθμό των πειραματόζωων έγινε σύμφωνα με τις διεθνώς αποδεκτές θεσμοθετημένες αρχές που διέπουν τον ορθό πειραματισμό με τη χρήση ζωικών προτύπων και συγκεκριμένα την αρχή της Μείωσης (Reduction) (**Εικόνα 10**).¹²⁵ Η ανάλυση των δεδομένων της πιλοτικής μελέτης κατέδειξε ότι 10 ζώα στην ομάδα ελέγχου και 10 ζώα στην ομάδα σενθακίνης επαρκούσαν για να υπάρξει ικανοποιητική στατιστική ισχύς.



Εικόνα 10. Τα τρία «R» τα οποία πρέπει να τηρούνται κατά τον πειραματισμό με ζωικά πρότυπα

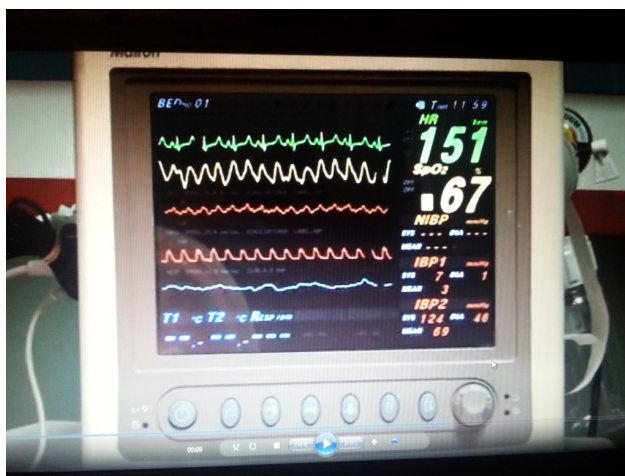
Η προετοιμασία των ζώων πραγματοποιήθηκε με ένα προτυποποιημένο τρόπο στο ερευνητικό εργαστήριο (**Εικόνα 11**). Τα ζώα εγκλιματίστηκαν στις συνθήκες του εργαστηρίου για μία εβδομάδα πριν τη διεξαγωγή των πειραμάτων, σε ατομικά κλουβιά εμβαδού 2 m². Ο χώρος διαμονής των ζώων παρέμενε φωτιζόμενος για δώδεκα ώρες (από 06:00πμ ως 18:00μμ) και επαρκώς αεριζόμενος (15 ανανεώσεις αέρα/ώρα), η θερμοκρασία περιβάλλοντος κυμαινόταν από 20 έως 24 °C, ενώ η σχετική υγρασία βρισκόταν στο επίπεδο του 55%. Οι χοίροι, καθ' όλη τη διάρκεια της παραμονής τους, τρέφονταν με προτυποποιημένη τροφή, αλλά το προηγούμενο βράδυ του πειράματος ενώ δεν σιτίστηκαν, είχαν ελεύθερη πρόσβαση σε καθαρό νερό.^{126,127}



Εικόνα 11. Ο χώρος διεξαγωγής των πειραμάτων στο Ερευνητικό και Πειραματικό Κέντρο της ΕΛΠΕΝ Α.Ε. Φαρμακευτικής Βιομηχανίας.

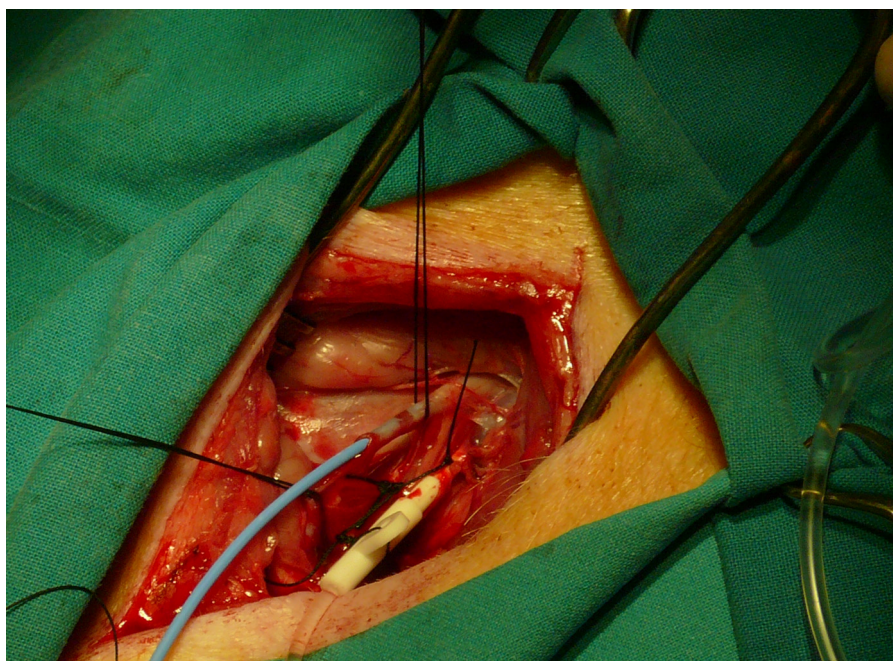
Το πειραματικό πρωτόκολλο που χρησιμοποιήθηκε για την εγχειρητική προετοιμασία των ζωικών προτύπων και την επαγωγή της καρδιακής ανακοπής έχει περιγραφεί και εφαρμοστεί με επιτυχία στο παρελθόν,¹²⁶ και περιλάμβανε τα εξής: Η προνάρκωση πραγματοποιήθηκε με την ενδομυϊκή χορήγηση υδροχλωρικής κεταμίνης σε δόση 10 mg/kg (Merial, Lyon, France), μιδαζολάμης 0,5 mg/kg (Roche, Athens, Greece) και θεικής ατροπίνης 0,05 mg/kg (Demo, Athens, Greece). Για την εισαγωγή στην αναισθησία χορηγήθηκε προποφόλη 2 mg/kg (Diprivan 1% W/V, Astra Zeneca, Luton, United Kingdom), αργά ενδοφλεβίως, (προς αποφυγή κατακρήμνισης της αρτηριακής πίεσης) και φεντανύλη 2 μ g/kg (Janssen, Pharmaceutica, Beerse, Belgium) μετά από καθετηριασμό της έξω ωτιαίας φλέβας (BD Venflon 20GA 1.26IN). Στη συνέχεια, ενώ το υπό μελέτη ζώο βρισκόταν υπό αναισθησία αλλά διατηρούσε ακόμη αυτόματη αναπνοή, ακολούθησε η διαδικασία της ενδοτραχειακής διασωλήνωσης (Portex, ID Smiths Medical, Keene, NH) με τη χρήση λαρυγγοσκοπίου με μεγάλη κυρτή λάμα και ενδοτραχειακού σωλήνα μεγέθους 6 mm, η σωστή τοποθέτηση του οποίου επιβεβαιώθηκε με αμφοτερόπλευρη ακρόαση των πνευμόνων για ομότιμο αναπνευστικό ψιθύρισμα, κατά τη διάρκεια αερισμού με αυτοδιατεινόμενο ασκό. Ο τραχειοσωλήνας καθελώθηκε στην άνω

γνάθο με τη βοήθεια απλής γάζας. Το τριχωτό του θώρακα και της κοιλιακής χώρας ξυρίστηκε για την τοποθέτηση αυτοκόλλητων ηλεκτροδίων. Στη συνέχεια, το ζώο ακινητοποιήθηκε στο χειρουργικό τραπέζι σε ύπτια θέση και χορηγήθηκε ενδοφλεβίως προποφόλη 1 mg/Kg, cis-ατρακούριο 0,15 mg/kg (Nimbex GlaxoSmithKline, Athens, Greece) και φεντανύλη 0,01 mg/kg προκειμένου να φτάσει στον επιθυμητό βαθμό αναισθησίας, μυοχάλασης και αναλγησίας, αντίστοιχα. Για τη διατήρηση του επιπέδου της αναισθησίας έγινε έναρξη ενδοφλέβιας έγχυσης 150 μg/kg/min προποφόλης και 3 μg/kg/min cis-ατρακούριου. Καθ' όλη τη διάρκεια της φάσης προετοιμασίας το ζώο βρισκόταν σε μηχανική υποστήριξη από αυτόματο αναπνευστήρα (Siare Alpha-Delta Lung Ventilator, Siare s.r.l. Hospital Supplies, Bologna, Italy) με πρότυπες τιμές ελεγχόμενου όγκου FiO_2 0,21 και αναπνεόμενου όγκου 15 ml/kg. Η αναπνευστική συχνότητα ρυθμιζόταν έτσι ώστε το τελοεκπνευστικό CO_2 να κυμαίνεται από 35-40 mmHg με τη χρήση καπνογράφου (Tonocap TC-200-22-01, Engstrom Division Instrumentarium Corp., Helsinki, Finland). Επίσης, ο κορεσμός του οξυγόνου του αίματος (SpO_2), ως δείκτης περιφερικής ιστικής οξυγόνωσης, παρακολουθείτο με τη χρήση παλμικού οξύμετρου (Matron, BPM 1000, VET, ET Medical Devices SpA) τοποθετημένου στη γλώσσα του αναισθητοποιημένου ζώου. Όλα τα ζώα ήταν συνδεδεμένα με monitor (Mennen Medical, Envoy, Papapostolou, Athens, Greece) για συνεχή παρακολούθηση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (απαγωγές I, II, III, aVR, aVL and aVF) και της καρδιακής συχνότητας (ΚΣ) (Εικόνα 12). Για την παρακολούθηση της θερμοκρασίας τοποθετήθηκε ένα θερμόμετρο στο ορθό του ζώου.



Εικόνα 12. Monitor παρακολούθησης καρδιακού ρυθμού, παλμικής οξύμετρίας, αρτηριακού και σφυγμικού φλεβικού κύματος

Μετά τη χειρουργική αποκάλυψη και την παρασκευή της δεξιάς κοινής καρωτίδας, τοποθετήθηκε αρτηριακός καθετήρας (μοντέλο 6523, USCI CR, Bart, Papapostolou, Athens, Greece) στην κατιούσα αορτή, για τη συνεχή παρακολούθηση και καταγραφή της συστολικής και της διαστολικής πίεσης της αορτής. Η μέση αορτική πίεση (ΜΑΠ) καθοριζόταν, ηλεκτρονικά, μέσω μορφομετατροπέα με την καταγραφή του αρτηριακού κύματος. Η πίεση πλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων (Coronary Perfusion Pressure-CPP) υπολογιζόταν ως η διαφορά μεταξύ της διαστολικής πίεσης της θωρακικής αορτής (σε φάση αποσυμπίεσης) και της ταυτοχρόνως μετρούμενης πίεσης του δεξιού κόλπου.¹²⁸ Η δεξιά έσω σφαγίτιδα φλέβα παρασκευάστηκε και τοποθετήθηκε καθετήρας με τη χρήση θηκαριού 6F τύπου Swan-Ganz (Opticath 5,5 F, 75 cm, Abbott, Athens, Greece) για τη μέτρηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης (ΚΦΠ) (**Εικόνα 13**).¹²⁹

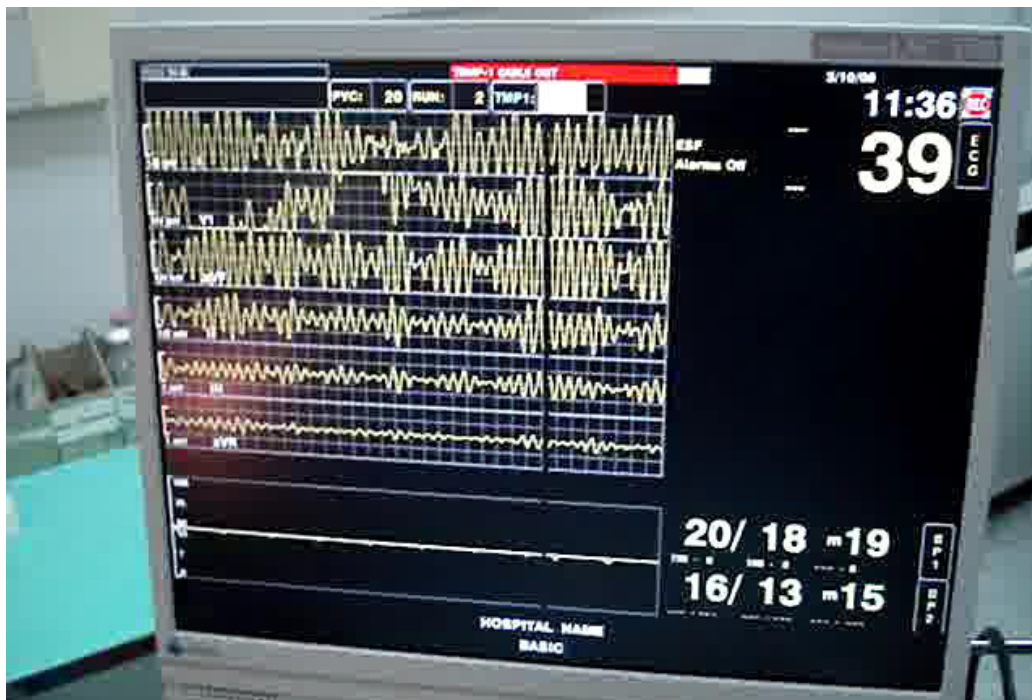


Εικόνα 13. Χειρουργική παρασκευή δεξιάς κοινής καρωτίδας αρτηρίας και έσω σφαγίτιδας φλέβας σε χοίρειο μοντέλο

Όλοι οι καθετήρες βαθμονομήθηκαν πριν τη χρήση τους και η σωστή τους θέση επαληθεύτηκε με την παρουσία τυπικής κυματομορφής. Τα αέρια αρτηριακού αίματος (pH, pO₂ mmHg, pCO₂ mmHg, HCO₃⁻ mEq/L) μετρήθηκαν σε αναλυτή αερίων αίματος (IRMA SL Blood Analysis System, Part 436301, Diametrics Medical Inc., USA).

6.2. Πειραματικό πρωτόκολλο

Μετά την ολοκλήρωση της προετοιμασίας και την πάροδο 30 min για τη σταθεροποίηση των πειραματόζων, λαμβάνονταν οι αρχικές μετρήσεις ηρεμίας και ακολουθούσε η πρόκληση ανακοπής με επαγωγή κοιλιακής μαρμαρυγής με τη χρήση μπαταρίας καδμίου 9 volt. Η μέθοδος αυτή πρόκλησης κοιλιακής μαρμαρυγής έχει περιγραφεί και χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν με επιτυχία.¹³ Διαμέσου της δεξιάς έσω σφαγίτιδας, τοποθετείτο βηματοδοτικό καλώδιο (Pacel, 100cm; St Jude Medical, Ladakis, Athens, Greece) στην κορυφή της δεξιάς κοιλίας, η σωστή τοποθέτηση του οποίου υποδηλώνονταν από την πρόκληση έκτακτων κοιλιακών συστολών, οπότε και σταματούσε η προώθησή του. Σχεδόν συγχρόνως, οι πόλοι του καλωδίου βηματοδότησης συνδέονταν με τους πόλους της μπαταρίας, η οποία χορηγούσε συνεχές ηλεκτρικό ρεύμα για χρονική διάρκεια 10sec, χρόνος ικανός για την πρόκληση κοιλιακής μαρμαρυγής. Η απότομη πτώση της μέσης πίεσης της αορτής $ΜΑΠ < 30 \text{ mmHg}$ και η τυπική ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα επιβεβαίωναν στην περίπτωση αυτή την αρρυθμία (**Εικόνα 14**).



Εικόνα 14. Ηλεκτροκαρδιογραφική απεικόνιση κοιλιακής μαρμαρυγής στο monitor

Στο σημείο αυτό, ο μηχανικός αερισμός και η έγχυση προποφύλης διακόπτονταν, ενώ το υπό μελέτη ζώο παρέμενε για 8min άνευ θεραπευτικής αγωγής. Ο χρόνος αυτός αντιπροσωπεύει το ελάχιστο χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την κλήση έως την άφιξη εξειδικευμένης βοήθειας σε εξωνοσοκομειακό θύμα καρδιακής ανακοπής, στην Ευρώπη.⁹

Αμέσως μετά την παρέλευση 8min, πραγματοποιείτο η φαρμακευτική παρέμβαση της μελέτης και ξεκινούσε η φάση της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης. Στην ομάδα C (ομάδα μαρτύρων) χορηγούνταν ταχέως ενδοφλεβίως 10ml διαλύματος N/S 0,9% και 0,02 mg/kg αδρεναλίνη, ενώ η ομάδα S λάμβανε, επίσης ταχέως ενδοφλεβίως, 0,015 mg/kg σενθακίνη και 0,02 mg/kg αδρεναλίνη. Μετά τη χορήγηση κάθε φαρμακευτικού παράγοντα ακολουθούσε ταχεία έγχυση 20 ml διαλύματος N/S 0,9% για να υποβοηθηθεί η κυκλοφορία του φαρμάκου και η έγχυση γινόταν μέσω της έξω ωτιαίας φλέβας, προκειμένου να προσομοιώνει τον καθετηριασμό περιφερικής φλέβας σε θύμα εξωνοσοκομειακής καρδιακής ανακοπής.

Κατά τη φάση της αναζωογόνησης ακολουθούνταν οι δημοσιευθείσες κατευθυντήριες οδηγίες του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου Αναζωογόνησης (ERC Guidelines 2010), οπότε και εφαρμόζονταν θωρακικές συμπίεσεις, υποστήριξη του αερισμού και απινιδισμός με ενέργεια 4 J/Kg (Primedic Defi-B Defibrillator; Metrax GmbH, Rottweil, Germany) εφόσον ενδεικνυόταν.¹¹ Οι θωρακικές συμπίεσεις πραγματοποιούνταν σε καθέναν από τους χοίρους με τη βοήθεια μηχανικής συσκευής χορήγησης θωρακικών συμπίεσεων (LUCAS 2 CPR device, Jolife, Lund, Sweden)¹³⁰, στη μεσότητα του στέρνου, με ρυθμό τουλάχιστον 100 συμπίεσεις/min και όχι μεγαλύτερο από 120 συμπίεσεις/min, βάθος συμπίεσης περίπου 5cm (1/3 της προσθιοπίσθιας διαμέτρου του θώρακα) και ίσο χρόνο συμπίεσης-αποσυμπίεσης του θώρακα. Δεδομένου ότι το υπό μελέτη ζώο ήταν ήδη διασωληνωμένο, ο αερισμός του επιτυγχανόταν με την επανέναρξη της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής του, δηλαδή με την επανασύνδεσή του στον αυτόματο αναπνευστήρα και τη χορήγηση 100% οξυγόνου.

Καταληκτικά σημεία της μελέτης αποτελούσαν η ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας (Return of Spontaneous Circulation – ROSC), η ασυστολία και η νευρολογική έκβαση και επιβίωση μετά από 24 ώρες. Η ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας ορίστηκε ως η παρουσία ενός οργανωμένου ρυθμού, συμβατού με τη ζωή, με ταυτόχρονη παρουσία μέσης αρτηριακής πίεσης τουλάχιστον 60mm Hg για τουλάχιστον 5min.¹³¹⁻¹³³

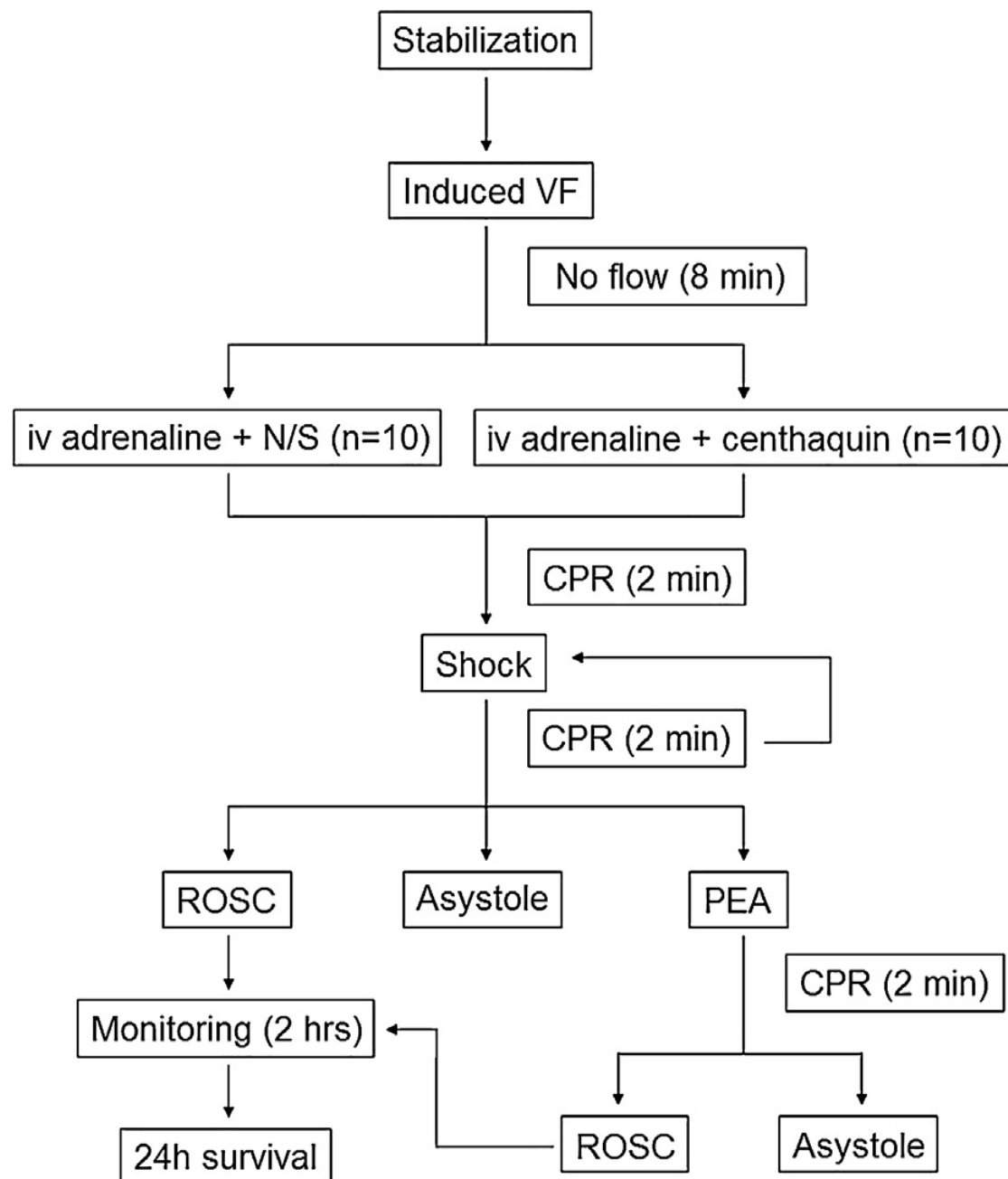
Τα επιτυχώς αναζωογονηθέντα ζώα, δηλαδή αυτά που ανακτούσαν αυτόματη κυκλοφορία, παρέμεναν σε συνθήκες εντατικής παρακολούθησης για 2 ώρες με

σκοπό την καταγραφή επεισοδίων σοβαρών αρρυθμιών μετά την αναζωογόνηση, χωρίς να πραγματοποιείται καμία άλλη παρέμβαση. Στη συνέχεια, διακόπτονταν η στάγδην έγχυση αναισθητικού (προποφόλη) και μυοχάλασης (cis-ατρακούριο), απομακρύνονταν όλοι οι ενδοφλέβιοι καθετήρες και αποκαθίστατο χειρουργικά η βατότητα των αγγείων.¹³⁴ Γινόταν συρραφή του τοιχώματος της καρωτίδας αρτηρίας (6-0 Prolene, Ethicon, Athens, Greece), απολίνωση της έσω σφαγίτιδας φλέβας και συρραφή του υποδόριου ιστού (3-0 Vicryl, Ethicon) και της επιδερμίδας (3-0 Polyamide, Medipac, Athens, Greece). Ο αναπνευστήρας τίθετο σε παύση και ο αερισμός γίνονταν πλέον χειρωνακτικά με τη χρήση αυτοδιατεινόμενου ασκού με αποθεματικό ασκό συνδεδεμένου με παροχή οξυγόνου (FiO₂ 100%). Μετά την πρώτη αυτόματη εκδήλωση αντανάκλαστικού της κατάποσης, χορηγείτο ατροπίνη σε δόση 0,2 mg/kg συνοδευόμενη από νεοστιγμίνη σε δόση 0,05 mg/kg. Τα ζώα αποσωληνώνονταν μετά τη διαπίστωση ικανού βάθους αυτόματων αναπνοών και κορεσμού του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο (SaO₂) από 94% έως 98%.¹¹ Μετά την εμφάνιση του αντανάκλαστικού της επανατοποθέτησης, τα ζώα οδηγούνταν και πάλι στο χώρο διαμονής και φροντίδας τους. Στις 24h μετά την ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας, τα ζώα που είχαν επιζήσει εκτιμώνταν ως προς τη νευρολογική κατάστασή τους με βάση ειδική νευρολογική κλίμακα.¹³² Σύμφωνα με την κλίμακα αυτή, εάν το ζώο ήταν σε κώμα βαθμολογούνταν με 0 βαθμούς, ενώ εάν ήταν σε πλήρη εγρήγορση με 100 βαθμούς. Η νευρολογική αυτή κλίμακα εξέταζε τη στάση σώματος του ζώου, το βάδισμα, την αντίδραση σε ερεθίσματα, την παρουσία σπασμών και την αντίδραση των κορών (**Πίνακας 4**), και η εκτίμηση γινόταν από δύο ερευνητές που δεν γνώριζαν το φαρμακευτικό σχήμα που χορηγήθηκε.

<i>Παράμετροι</i>	Νευρολογικό score		
	0 βαθμοί	10 βαθμοί	20 βαθμοί
<i>Στάση</i>	Πλαγία κατάκλιση	Προσπαθεί να σταθεί	Στέκεται κανονικά
<i>Βάδιση</i>	Καμία	Αταξικό βάδισμα	Φυσιολογική
<i>Αντίδραση</i>	Καμία	Μόνο σε επώδυνα ερεθίσματα	Αντιδρά σε όλα τα ερεθίσματα
<i>Σπασμοί</i>	Γενικευμένοι	Τονικοκλονικοί	Απουσία
<i>Κόρες οφθαλμών</i>	Μυδρίαση	Ανισοκορία	Φυσιολογικές

Πίνακας 4. Παράμετροι εκτίμησης του νευρολογικού score

Τελικά, όλα τα ζώα που παρέμεναν ζωντανά για 24h, ευθανατώνονταν με ενδοφλέβια χορήγηση διαλύματος θειοπεντάλης. Σε κάθε ζώο που συμμετείχε στο ερευνητικό πρωτόκολλο, ακόμη και σε αυτά που δεν αναζωογονούνταν με επιτυχία ή κατέληγαν το πρώτο 24ώρο από την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας, πραγματοποιείτο νεκροτομή και τα όργανα του θώρακα και της κοιλιακής χώρας εξετάζονταν για οποιαδήποτε υποκείμενη παθολογία ή ιστική βλάβη σύμφωνα με τις σύγχρονες αρχές της ιατροδικαστικής επιστήμης.¹³⁵ Στο σχήμα 3 απεικονίζεται το διάγραμμα της πειραματικής διαδικασίας.



Σχήμα 3. Σχηματική απεικόνιση του πειραματικού πρωτοκόλλου

6.3. Παράμετροι

Μέσω αιμοδυναμικών μετρήσεων καταγράφονταν η καρδιακή συχνότητα (HR), η συστολική πίεση της αορτής (SAoP), η διαστολική πίεση της αορτής (DAoP), η συστολική πίεση του δεξιού κόλπου (RASP), η διαστολική πίεση του δεξιού κόλπου (RADP), η πίεση πλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων (CPP), η καρδιακή παροχή (CO) και ο όγκος παλμού (SV) . Επίσης λαμβάνονταν αέρια αρτηριακού αίματος για προσδιορισμό του pH, της μερικής πίεσης του οξυγόνου (PO₂), της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα (PCO₂), της συγκέντρωσης των διττανθρακικών (HCO₃⁻) και του γαλακτικού οξέος (Lactate) πριν την ανακοπή και μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας (ROSC). Οι χοίροι που επέζησαν, αξιολογούνταν με βάση ειδική νευρολογική κλίμακα στις 24h μετά την ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας.¹³⁴

6.4. Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του λογισμικού Statistical Package for the Social Sciences, έκδοση 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) και Stata statistical software package, έκδοση 9.2 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). Η σύγκριση μεταξύ συχνοτήτων (ποσοστών) πραγματοποιήθηκε με τη δοκιμασία κατά Fisher's exact. Λόγω του μικρού μεγέθους δείγματος, χρησιμοποιήθηκε η μη- παραμετρική δοκιμασία κατά Wilcoxon-Mann-Whitney για ανεξάρτητα δείγματα για συγκρίσεις ποσοτικών μετρήσεων μεταξύ των δύο ομάδων (μαρτύρων και υποκειμένων που έλαβαν σενθακίνη) τόσο κατά την αρχική χρονική στιγμή (baseline) όσο και σε έκαστη διακριτή χρονική στιγμή, είτε κατά τη διάρκεια της αναζωογόνησης είτε μετά από την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας. Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκαν υποδείγματα γραμμικής παλινδρόμησης κατά συστάδες (clustered regression), για την ανάλυση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων κατά τη διάρκεια της αναζωογόνησης (1^ο έως 8^ο λεπτό) και μετά από την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας (1^ο έως 120^ο λεπτό), με σκοπό να διερευνηθεί η συνολική επίδραση της ομάδας (group effect) των παραμέτρων που μετρήθηκαν. Η p-τιμή <0,05 θεωρήθηκε ως όριο στατιστικής σημαντικότητας για τις συγκρίσεις, ωστόσο όλες οι μετρούμενες στη μελέτη p-τιμές αναφέρονται στα αποτελέσματα.

Σχετικά με την ισχύ του δείγματος, 10 υποκείμενα ανά ομάδα (συνολικά 2 ομάδες, δηλαδή 20 υποκείμενα) κατά την αρχική χρονική στιγμή θεωρήθηκαν επαρκές δείγμα για ανίχνευση διαφοροποιήσεων στο αναμενόμενο ποσοστό επιβίωσης, εάν αυτό θεωρηθεί πλησίον του 40% (όσο το μέγιστο αναμενόμενο ποσοστό επιβίωσης των μαρτύρων, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία), με post-hoc καταμετρούμενη ισχύ 86%.

Κεφάλαιο 7

Αποτελέσματα

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων κατά την αρχική χρονική στιγμή (baseline) ή μετά από 8 λεπτά ΚΜ άνευ παρέμβασης στις αιμοδυναμικές παραμέτρους των υποκειμένων (Πίνακας 5).

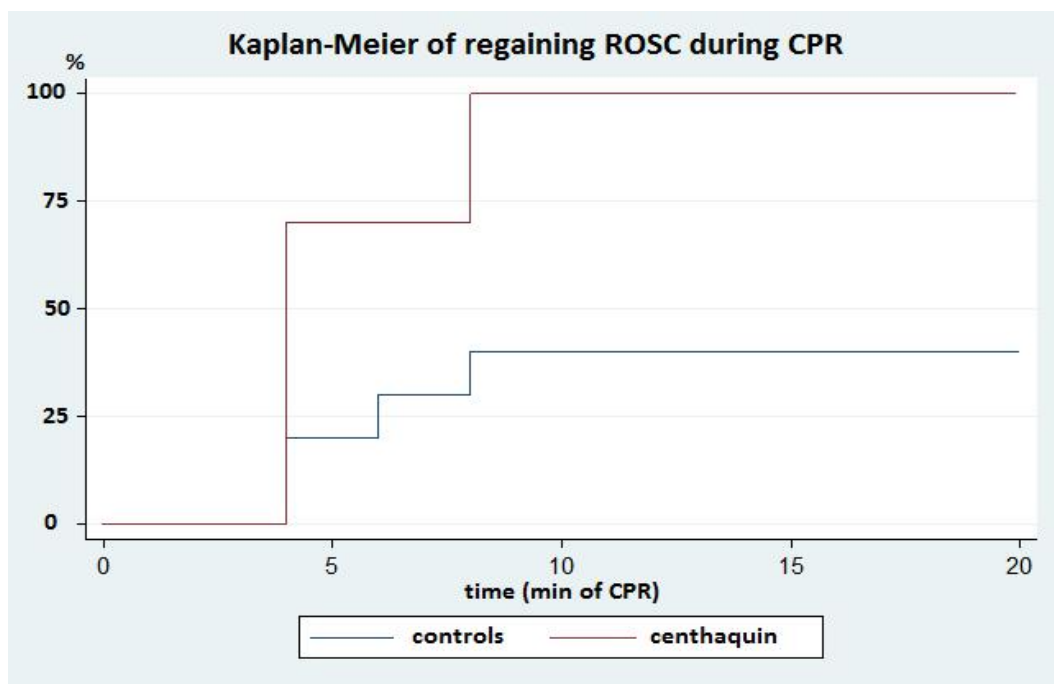
Πίνακας 5. Αιμοδυναμικές και μεταβολικές μεταβλητές (μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση) στις δύο ομάδες

Variable	Baseline			After 8 min of untreated VF		
	Group C	Group S	p	Group C	Group S	p
HR (beat/min)	109.7 $\pm$ 16.438	113.1 $\pm$ 15.036	0.622	NA	NA	NA
SAoP (mm Hg)	100.1 $\pm$ 11.628	101.3 $\pm$ 13.872	0.849	20.1 $\pm$ 3.934	19.4 $\pm$ 3.467	0.234
DAoP (mm Hg)	76.0 $\pm$ 9.706	78.7 $\pm$ 12.365	0.879	16.7 $\pm$ 3.167	16.8 $\pm$ 3.611	0.674
MAoP (mm Hg)	88.8 $\pm$ 10.706	90.6 $\pm$ 13.005	0.939	15.3 $\pm$ 3.532	16.2 $\pm$ 3.879	0.582
RASP (mm Hg)	12.0 $\pm$ 4.189	12.6 $\pm$ 5.015	0.732	14.5 $\pm$ 2.332	14.9 $\pm$ 2.584	0.411
RADP (mm Hg)	5.3 $\pm$ 3.683	7.4 $\pm$ 3.777	0.137	12.7 $\pm$ 2.756	12.4 $\pm$ 2.326	0.428
CPP (mm Hg)	70.7 $\pm$ 9.684	71.3 $\pm$ 13.928	0.879	0.8 $\pm$ 1.452	1.0 $\pm$ 1.034	0.276
CO	6.73 $\pm$ 1.263	5.67 $\pm$ 1.434	0.112	NA	NA	NA
SV	60.4 $\pm$ 8.505	49.6 $\pm$ 13.376	0.069	NA	NA	NA
pH	7.43 $\pm$ 0.047	7.42 $\pm$ 0.034	0.493	7.21 $\pm$ 0.023	7.22 $\pm$ 0.011	0.278
Lactate	1.07 $\pm$ 0.178	1.31 $\pm$ 0.390	0.101	13.05 $\pm$ 2.321	14.1 $\pm$ 2.072	0.454

HR, heart rate; SAoP, aortic systolic pressure; DAoP, aortic diastolic pressure; MAoP, mean arterial pressure; RASP, right atrial systolic pressure; RADP, right atrial diastolic pressure; CPP, coronary perfusion pressure; CO, cardiac output, SV, stroke volume, NA, non-applicable

Ομοίως ο αριθμός των απινιδώσεων (Ομάδα C 1,75 $\pm$ 0,96, Ομάδα S 1,4 $\pm$ 0,70, p-τιμή 0,454) και η χρονική διάρκεια (σε λεπτά) (Ομάδα C 5,5 $\pm$ 1,91, Ομάδα S 5,2 $\pm$ 1,93, p-τιμή 0,675) που απαιτήθηκαν για την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων (Εικόνα 15). Ωστόσο, σημειώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο ποσοστό ανάκτησης

αυτόματης κυκλοφορίας μεταξύ των δύο ομάδων, καθώς 10 ζώα (100%) από την ομάδα S και 4 ζώα (40%) από την ομάδα C τελικά ανέκτησαν αυτόματη κυκλοφορία (p-τιμή 0,011). Πιο συγκεκριμένα, 7 ζώα (70%) από την ομάδα S και 2 ζώα (20%) από την ομάδα C ανέκτησαν αυτόματη κυκλοφορία μετά από την πρώτη απινίδωση. Μετά από τη δεύτερη απινίδωση, ανέκτησαν αυτόματη κυκλοφορία 2 ζώα (20%) από την ομάδα S και 1 ζώο (10%) από την ομάδα C. Μετά από την τρίτη απινίδωση, ανέκτησαν αυτόματη κυκλοφορία 1 ζώο (10%) από την ομάδα S και 1 ζώο (10%) από την ομάδα C. Τα υπολειπόμενα 6 ζώα της ομάδας C παρουσίαζαν ασυστολία μετά από 6 έως 10 κύκλους αναζωογόνησης.



ROSC, Return of spontaneous circulation; CPR, Cardiopulmonary resuscitation

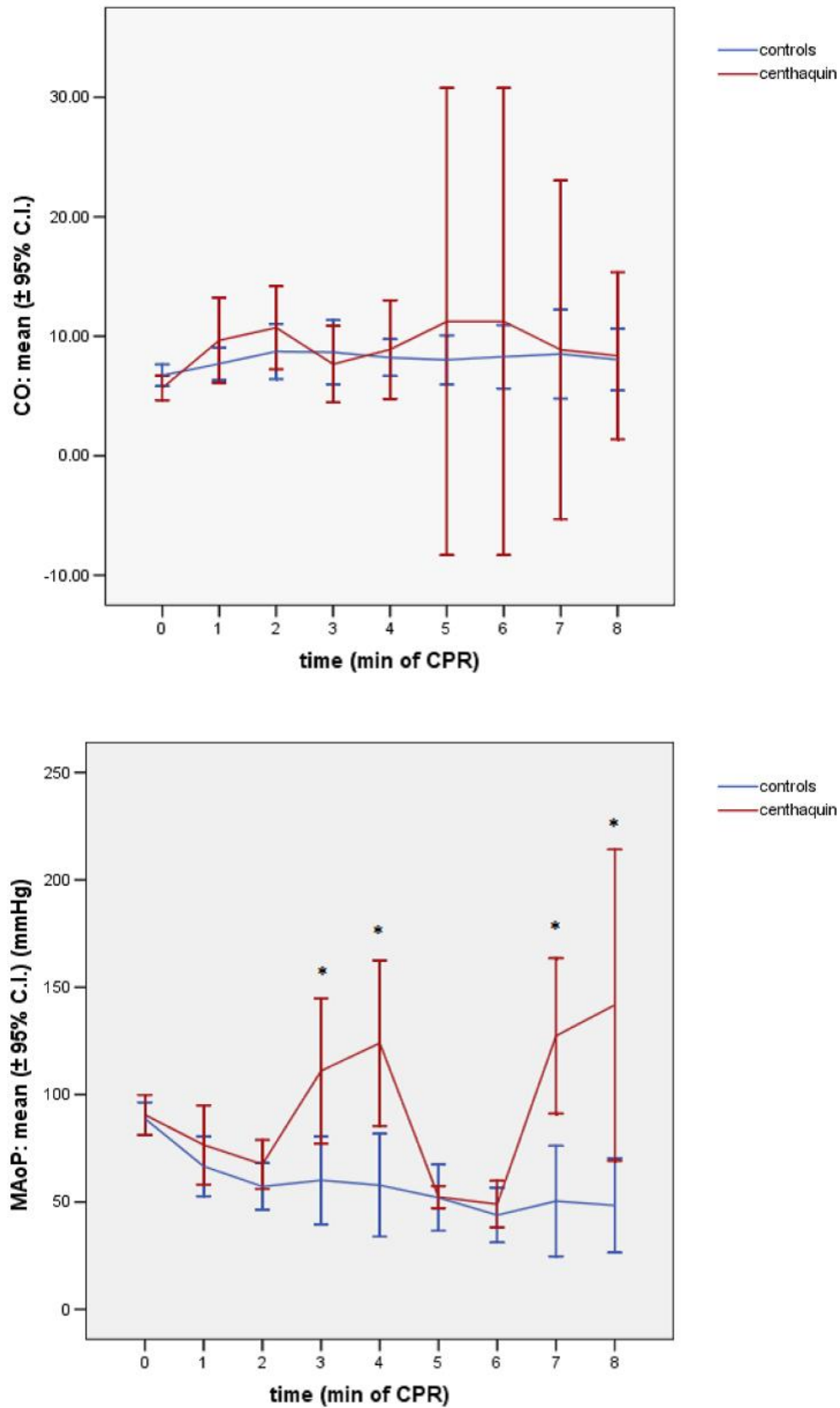
Εικόνα 15. Ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας ανάμεσα στις δύο ομάδες

Σημαντικές διαφοροποιήσεις σε αιμοδυναμικές παραμέτρους παρατηρήθηκαν μεταξύ των δύο ομάδων μετά από την έναρξη του 3^{ου} λεπτού της αναζωογόνησης (Πίνακας 6). Η SAoP, η DAoP, η MAoP και η CPP είχαν κατά μέσο όρο στατιστικά σημαντικά υψηλότερες μετρήσεις στην ομάδα S, συγκρινόμενες με τις αντίστοιχες μετρήσεις στην ομάδα C, στο τέλος του δεύτερου κύκλου αναζωογόνησης (δηλαδή στο τέλος του 4^{ου} λεπτού αναζωογόνησης) (Εικόνες 16,17).

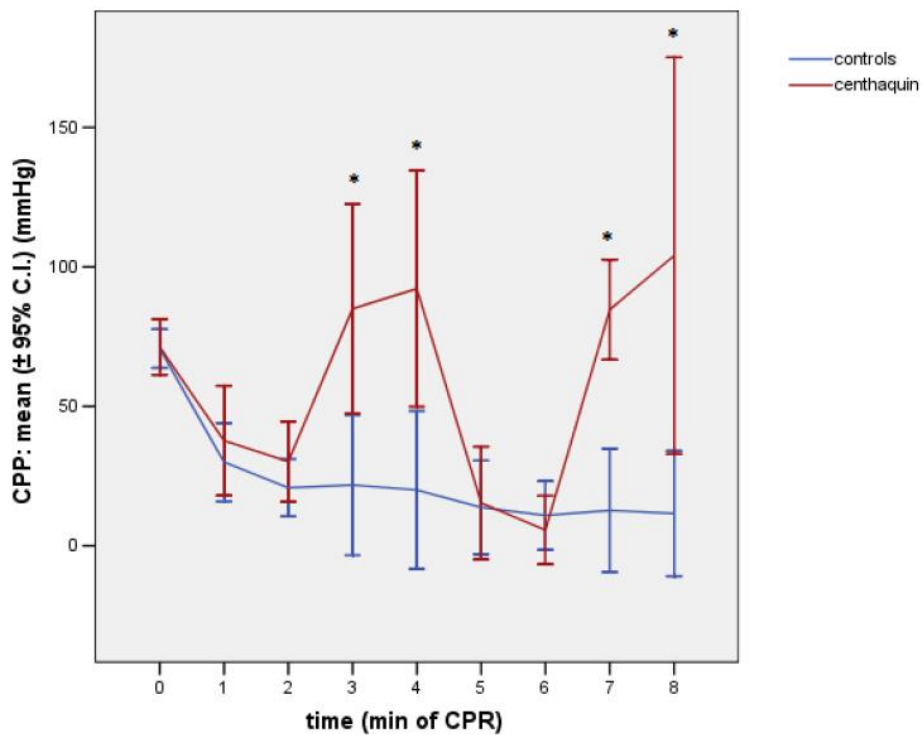
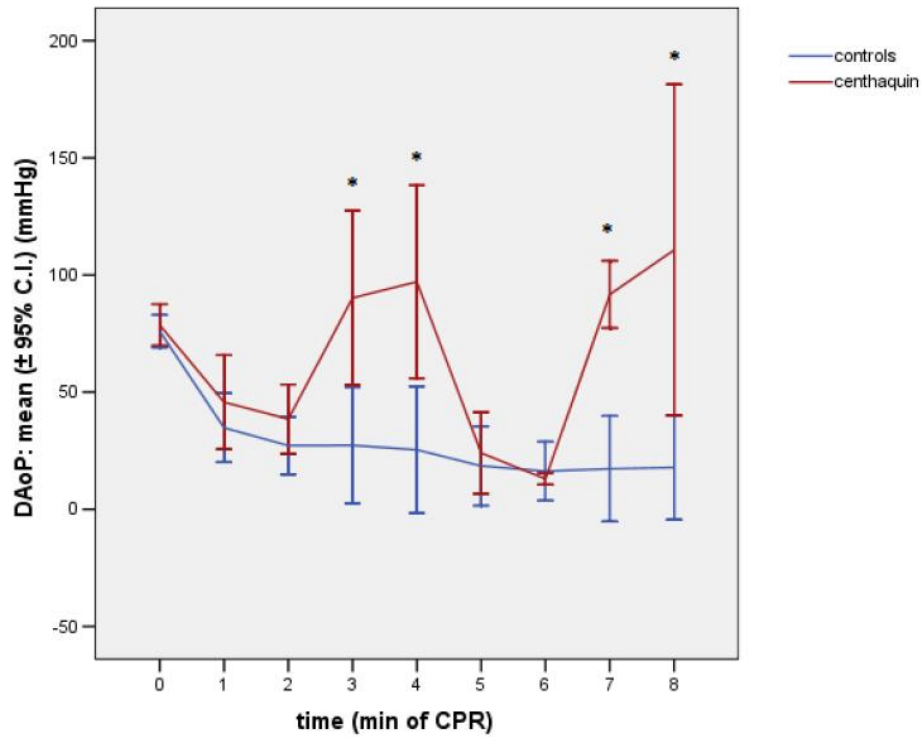
Πίνακας 6. Αιμοδυναμικές μεταβλητές (μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση) στις δύο ομάδες, σε διακριτές χρονικές στιγμές

Variable	At 2 min of CPR			At 4 min of CPR			At 6 min of CPR		
	Group C	Group S	p	Group C	Group S	p	Group C	Group S	p
SAoP (mm Hg)	108.6 $\pm$ 33.460	110.6 $\pm$ 26.306	0.879	107.1 $\pm$ 34.255	167.1 $\pm$ 46.054	0.004	90.4 $\pm$ 41.296	108.7 $\pm$ 10.263	0.414
DAoP (mm Hg)	27.2 $\pm$ 17.145	38.5 $\pm$ 20.705	0.223	25.4 $\pm$ 37.906	97.1 $\pm$ 57.519	0.002	16.2 $\pm$ 15.059	13.0 $\pm$ 1.050	0.998
MAoP (mm Hg)	57.2 $\pm$ 15.237	67.5 $\pm$ 15.827	0.211	57.8 $\pm$ 33.528	124.0 $\pm$ 53.880	0.003	43.8 $\pm$ 15.273	49.0 $\pm$ 4.358	0.608
RASP (mm Hg)	149.6 $\pm$ 93.019	143.8 $\pm$ 48.932	0.705	117.8 $\pm$ 104.933	98.3 $\pm$ 42.284	0.879	100.1 $\pm$ 85.308	137.0 $\pm$ 15.588	0.682
RADP (mm Hg)	6.4 $\pm$ 5.461	8.3 $\pm$ 6.912	0.593	5.4 $\pm$ 5.295	4.9 $\pm$ 5.466	0.790	5.3 $\pm$ 4.274	7.3 $\pm$ 4.932	0.469
CPP (mm Hg)	20.8 $\pm$ 14.382	30.2 $\pm$ 20.131	0.161	20.0 $\pm$ 39.524	92.2 $\pm$ 59.102	0.007	10.8 $\pm$ 14.749	5.6 $\pm$ 4.932	0.918
CO	8.73 $\pm$ 3.244	10.72 $\pm$ 4.843	0.272	8.21 $\pm$ 2.157	8.89 $\pm$ 5.768	0.363	8.28 $\pm$ 3.172	11.23 $\pm$ 7.869	0.538
SV	80.9 $\pm$ 33.768	104.7 $\pm$ 49.888	0.289	75.9 $\pm$ 19.767	85.3 $\pm$ 57.886	0.344	77.5 $\pm$ 33.058	110.3 $\pm$ 77.693	0.539

HR, heart rate; SAoP, aortic systolic pressure; DAoP, aortic diastolic pressure; MAoP, mean arterial pressure; RASP, right atrial systolic pressure; RADP, right atrial diastolic pressure; CPP, coronary perfusion pressure; CO, cardiac output, SV, stroke volume

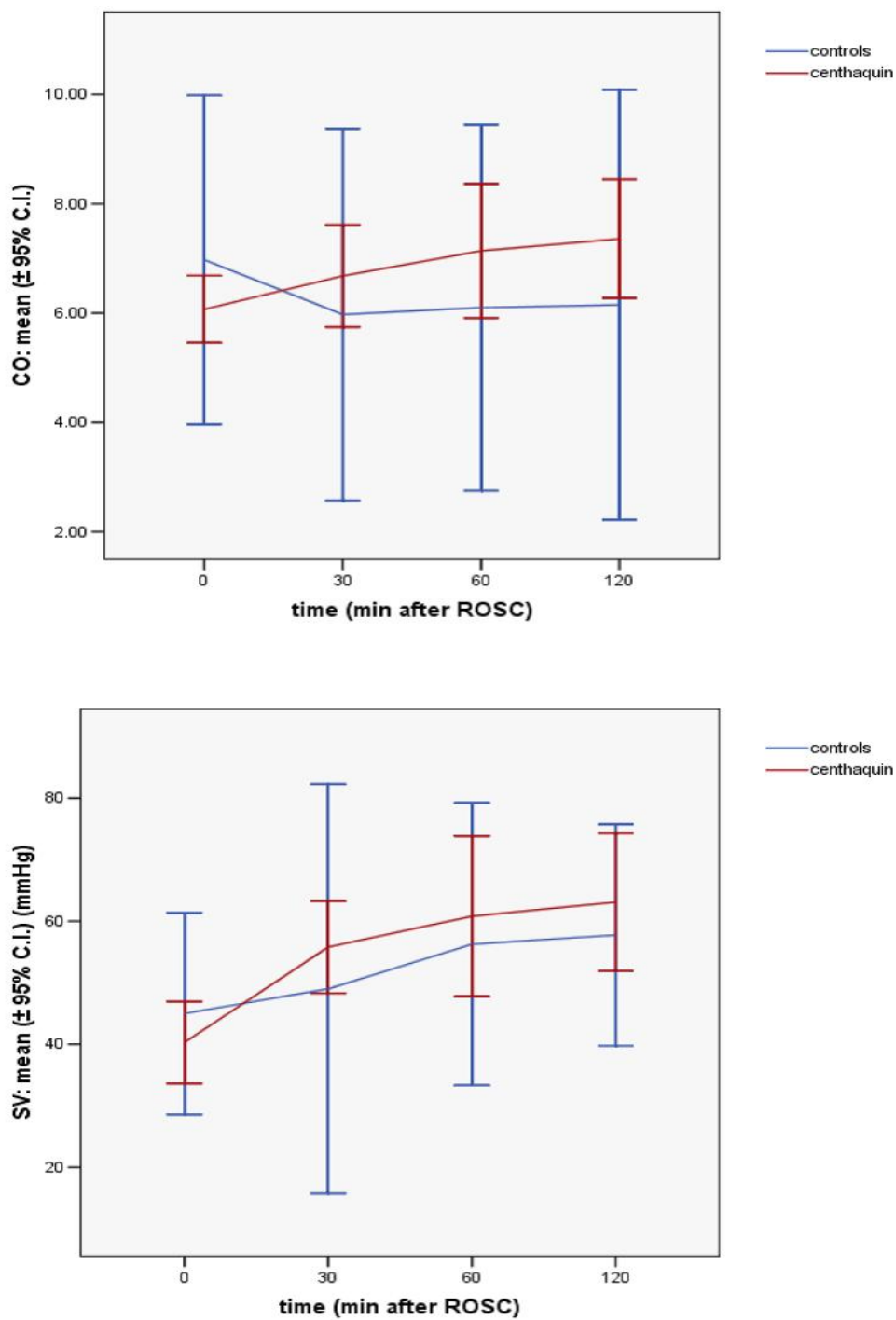


Εικόνα 16. Διακυμάνσεις καρδιακής παροχής και μέσης αορτικής πίεσης κατά τη διάρκεια της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης

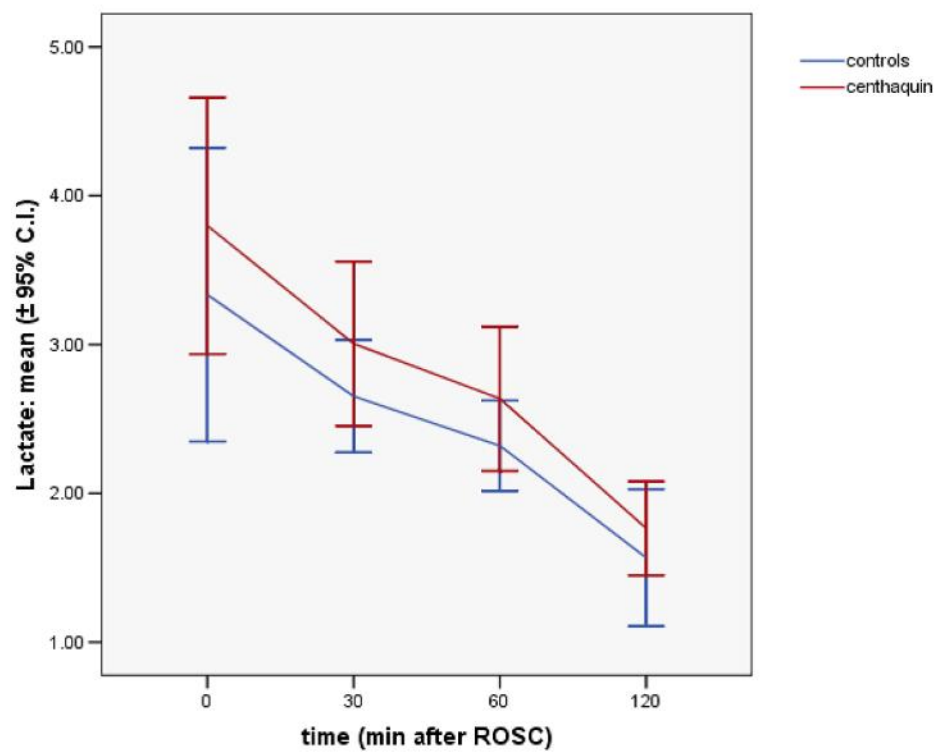
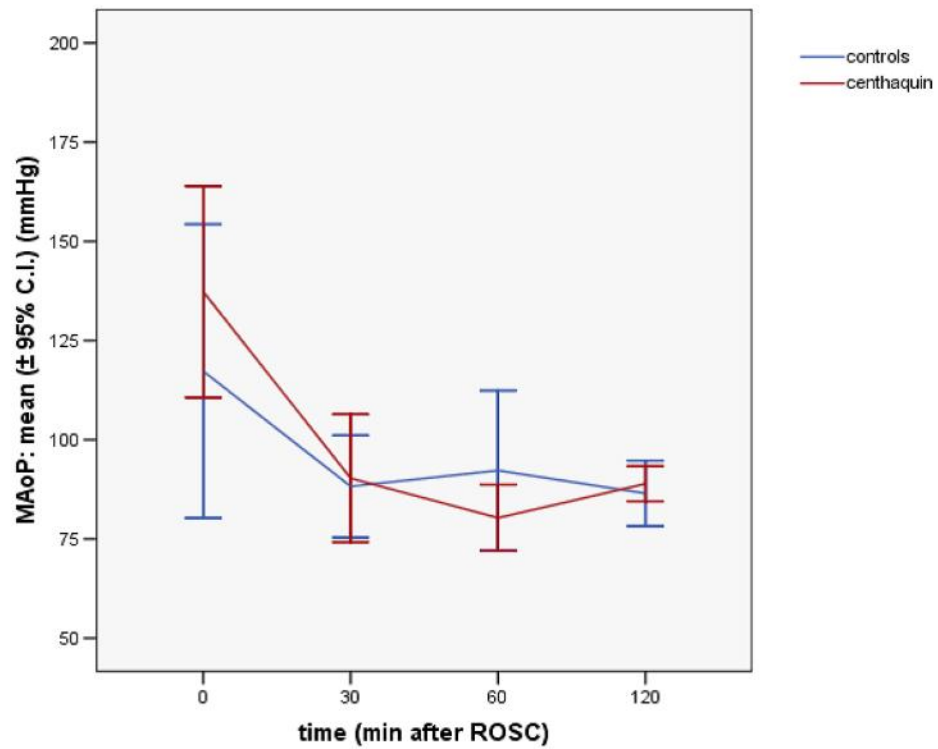


Εικόνα 17. Πίεση πλήρωσης στεφανιαίων αγγείων και διαστολική αορτική πίεση κατά τη διάρκεια της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης

Σε όλα τα ζώα που ανέκτησαν αυτόματη κυκλοφορία καταγράφηκε υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, η οποία εξελίχθηκε σε φλεβοκομβικό ρυθμό σε περίπου 10 λεπτά. Όλα τα ζώα που αναζωογονήθηκαν επιτυχώς παρακολούθηθηκαν στενά για 2 ώρες (Εικόνες 18,19).



Εικόνα 18. Παρακολούθηση καρδιαγγειακών δεικτών κατά την περίοδο μετά την αναζωογόνηση



Εικόνα 19. Μέση αορτική πίεση και γαλακτικό οξύ κατά την περίοδο μετά την αναζωογόνηση.

Τα υποκείμενα που είχαν λάβει σενθακίνη παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες τιμές pH στα 30 και 120 λεπτά της περιόδου μετά την αναζωογόνηση, σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων (p-τιμή 0,028 και 0,004, αντίστοιχα) (**Πίνακας 7**). Στην παρούσα μελέτη, όλα τα υποκείμενα με ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας επιβίωσαν για 24 ώρες, ενώ δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση κατά τη νευρολογική εκτίμηση (Ομάδα C 100 ± 0 , ομάδα S $96 \pm 12,64$, p-τιμή 0,527).

Πίνακας 7. Αιμοδυναμικές μεταβλητές (μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση) στις δύο ομάδες, κατά τη διάρκεια των πρώτων 120 λεπτών μετά από επιτυχή αναζωογόνηση και ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας.

Variable	At 1 min			At 30 min			At 60 min			At 120 min		
	Group C	Group S	p	Group C	Group S	p	Group C	Group S	p	Group C	Group S	p
HR (beat/min)	152.2 $\pm$ 25.355	166.3 $\pm$ 23.113	0.202	131.5 $\pm$ 37.296	122.6 $\pm$ 19.161	0.887	107.2 $\pm$ 16.640	114.7 $\pm$ 20.779	0.722	102.5 $\pm$ 22.649	109.0 $\pm$ 19.072	0.671
SAoP (mm Hg)	135.3 $\pm$ 27.475	154.8 $\pm$ 37.870	0.103	101.0 $\pm$ 10.984	107.0 $\pm$ 24.675	0.943	103.5 $\pm$ 11.704	94.7 $\pm$ 10.382	0.256	96.7 $\pm$ 5.678	101.4 $\pm$ 7.074	0.320
DAoP (mm Hg)	104.2 $\pm$ 22.896	125.1 $\pm$ 34.066	0.065	75.7 $\pm$ 7.135	77.0 $\pm$ 21.746	0.943	80.0 $\pm$ 12.490	67.8 $\pm$ 9.829	0.157	73.5 $\pm$ 6.137	76.4 $\pm$ 9.033	0.521
MAoP (mm Hg)	117.2 $\pm$ 23.257	137.3 $\pm$ 37.247	0.089	88.2 $\pm$ 8.057	90.3 $\pm$ 22.469	0.996	92.2 $\pm$ 12.685	80.3 $\pm$ 11.709	0.157	86.5 $\pm$ 5.196	88.9 $\pm$ 6.118	0.524
RASP (mm Hg)	8.7 $\pm$ 2.629	15.1 $\pm$ 3.212	0.006	8.0 $\pm$ 3.559	12.8 $\pm$ 3.047	0.033	7.7 $\pm$ 2.217	13.1 $\pm$ 2.766	0.007	7.3 $\pm$ 2.753	13.8 $\pm$ 3.047	0.011
RADP (mm Hg)	3.7 $\pm$ 2.629	7.4 $\pm$ 1.955	0.026	2.5 $\pm$ 2.380	7.2 $\pm$ 2.394	0.013	1.5 $\pm$ 1.732	8.5 $\pm$ 2.915	0.007	2.5 $\pm$ 1.732	8.9 $\pm$ 2.282	0.005
CO	6.97 $\pm$ 1.889	6.07 $\pm$ 0.857	0.395	5.97 $\pm$ 2.137	6.68 $\pm$ 1.307	0.671	6.10 $\pm$ 2.105	7.14 $\pm$ 1.713	0.669	6.15 $\pm$ 2.469	7.36 $\pm$ 1.524	0.395
SV	45.0 $\pm$ 10.295	40.3 $\pm$ 9.310	0.394	49.0 $\pm$ 20.896	55.8 $\pm$ 10.475	0.887	56.2 $\pm$ 14.43	60.8 $\pm$ 18.25	0.671	57.7 $\pm$ 11.295	63.1 $\pm$ 15.687	0.670
pH	7.28 $\pm$ 0.078	7.22 $\pm$ 0.067	0.102	7.33 $\pm$ 0.085	7.23 $\pm$ 0.037	0.028	7.40 $\pm$ 0.119	7.27 $\pm$ 0.048	0.065	7.56 $\pm$ 0.042	7.34 $\pm$ 0.057	0.004
Lactate	3.33 $\pm$ 0.620	3.79 $\pm$ 1.205	0.671	2.65 $\pm$ 0.237	3.00 $\pm$ 0.772	0.396	2.32 $\pm$ 0.190	2.63 $\pm$ 0.677	0.777	1.56 $\pm$ 0.289	1.76 $\pm$ 0.440	0.524

HR, heart rate; SAoP, aortic systolic pressure; DAoP, aortic diastolic pressure; MAoP, mean arterial pressure; RASP, right atrial systolic pressure; RADP, right atrial diastolic pressure; CO, cardiac output, SV, stroke volume

Κεφάλαιο 8

Συζήτηση

8.1. Γενικά

Δεδομένων των τεκμηριωμένων πλειοτροπικών δράσεων της σενθακίνης, η διεξαγωγή της παρούσας πειραματικής μελέτης είχε σκοπό να διερευνήσει την επίδραση της σενθακίνης σε χοίρειο μοντέλο καρδιακής ανακοπής επαγόμενης από κοιλιακή μαρμαρυγή. Τα ευρήματα της μελέτης κατέδειξαν ότι η άπαξ χορήγηση 0,015 mg/kg σενθακίνης, με την έναρξη της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης, επέφερε αύξηση του κύριου καταληκτικού σημείου που ήταν η ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας αλλά και της 24ωρης επιβίωσης. Αξίζει να σημειωθεί ότι στους επιτυχώς αναζωογονηθέντες χοίρους δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικώς σημαντική διαφορά από τη χορήγηση σενθακίνης σχετικά με τη νευρολογική κατάσταση των πειραματόζων. Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που εξετάζει την επίδραση της σενθακίνης σε χοίρειο μοντέλο καρδιακής ανακοπής. Μέχρι σήμερα, η σενθακίνη έχει δοκιμαστεί σε πειραματικά μοντέλα επίμυων και χοίρων ως προς τη δράση της στην αιμορραγική καταπληξία.^{122,136} Η επιλογή των χοίρων τύπου Landrace/Large-White ως ζωικά πρότυπα, ανάμεσα σε άλλα είδη ζώων, έγινε γιατί ανταποκρίνονται αιμοδυναμικά με παρόμοιο τρόπο με τον άνθρωπο.^{13,14,126} Ο χοίρος προσομοιάζει στον άνθρωπο ως προς την ανατομία της καρδιάς, τον τρόπο ανάπτυξης του καρδιαγγειακού συστήματος, την καρδιακή συχνότητα και την αρτηριακή πίεση.¹⁵ Επίσης, παρατηρούνται σημαντικές ομοιότητες ως προς το αναπνευστικό του σύστημα αλλά και τις αιματολογικές και βιοχημικές παραμέτρους (Πίνακας 4).

ΟΜΟΙΟΤΗΤΕΣ ΜΕΤΑΞΥ ΧΟΙΡΟΥ ΚΑΙ ΑΝΘΡΩΠΟΥ
Ανατομία καρδιάς
Τρόπος ανάπτυξης του καρδιαγγειακού συστήματος
Αρτηριακή πίεση
Καρδιακή συχνότητα
Αναπνευστικό σύστημα και αέρια αίματος
Αιματολογικές και βιοχημικές παράμετροι

Πίνακας 4. Ομοιότητες καρδιαγγειακού συστήματος μεταξύ χοίρου και ανθρώπου

Το πειραματικό μοντέλο εφαρμόσθηκε σε ένα καθιερωμένο μοντέλο καρδιακής ανακοπής επαγόμενης από κοιλιακή μαρμαρυγή με σκοπό να προσομοιάσει περιστατικό εξωνοσοκομειακής καρδιακής ανακοπής, κατά το οποίο καταφθάνει εξειδικευμένη βοήθεια σε 8 min, οπότε και εφαρμόζεται καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση. Είναι γνωστό, ότι περίπου το 1/3 των θυμάτων εξωνοσοκομειακής ανακοπής, με βάση την αρχική ανάλυση ρυθμού, έχουν ΚΜ ως αρχικό ρυθμό ανακοπής.⁵ Σύμφωνα με το χρονο-ευαίσθητο μοντέλο 3 φάσεων η κοιλιακή μαρμαρυγή περιλαμβάνει: α) την ηλεκτρική φάση, δηλαδή το χρονικό διάστημα από τη στιγμή της καρδιακής ανακοπής έως και 4min μετά από αυτήν, β) την αιμοδυναμική φάση, η οποία αντιστοιχεί στο χρονικό διάστημα από τα 4 μέχρι και τα 10min από την καρδιακή ανακοπή και γ) τη μεταβολική φάση που ξεκινάει μετά από τα 10min. Κάθε παρέμβαση που εφαρμόζεται μπορεί να επηρεάσει την τελική έκβαση. Κατά τη διάρκεια της ηλεκτρικής φάσης, η πιο αποτελεσματική θεραπεία είναι η χορήγηση έγκαιρου απινιδισμού, ενώ κατά την αιμοδυναμική φάση, η πραγματοποίηση υψηλής ποιότητας θωρακικών συμπίεσεων με σκοπό την αύξηση της πίεσης πλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων (CPP).²⁵ Παρά το γεγονός ότι η πίεση πλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων συσχετίζεται θετικά με την ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας (ROSC), η αιματική ροή που παράγεται κατά τη διάρκεια της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης σπάνια υπερβαίνει το 30% της φυσιολογικής καρδιακής παροχής. Ως εκ τούτου, για την αύξηση της CPP είναι απαραίτητη και μια περαιτέρω αύξηση στις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις.

Ωστόσο, κατά τη διάρκεια της ηλεκτρικής φάσης της κοιλιακής μαρμαρυγής, το ινιδίζον μυοκάρδιο δεν έχει χρησιμοποιήσει όλα του τα ενεργειακά αποθέματα και ο έγκαιρος απινιδισμός είναι συνήθως επιτυχής χωρίς την ανάγκη χορήγησης αγγειοσυσπαστικού φαρμάκου. Στη μελέτη μας, όλα τα ζώα της ομάδας S απεκατέστησαν αυτόματη κυκλοφορία συγκριτικά με μόνο 4 ζώα της ομάδας C, ενώ στην πλειοψηφία των ζώων της ομάδας S επετεύχθη ROSC μετά τη χορήγηση του 1^{ου} shock. Αυτό αποτελεί ένα ενδιαφέρον εύρημα, λαμβάνοντας υπόψη τις ήδη γνωστές δυσμενείς επιπτώσεις της πρώιμης χορήγησης αδρεναλίνης σε ασθενείς με αρχικό απινιδώσιμο ρυθμό.¹³⁷ Αξίζει να σημειωθεί ότι η εξωγενής χορήγηση αδρεναλίνης μπορεί να αυξήσει τις απαιτήσεις του μυοκαρδίου σε οξυγόνο, οδηγώντας σε επιδείνωση της μυοκαρδιακής βλάβης, ιδιαίτερα σε θύματα που δεν αερίζονται επαρκώς.¹³⁸⁻¹⁴⁰ Οι αγγειοσυσπαστικές της δράσεις οδηγούν σε περαιτέρω αύξηση των απαιτήσεων σε οξυγόνο και εξάντληση της τριφωσφορικής αδενοσίνης σε ένα

μυοκάρδιο χωρίς αποθέματα ενέργειας. Η εξάντληση της τριφωσφορικής αδενοσίνης με τη σειρά της παρατείνει τη διάρκεια του δυναμικού δράσης και μειώνει την ικανότητα των μυοκυττάρων να επαναπολωθούν συγχρονισμένα, επιτείνοντας έτσι την έκτοπη κοιλιακή δραστηριότητα.^{141,142} Επιπλέον, η αδρεναλίνη επάγει την υποκαλιαιμία και αυξάνει τα επίπεδα γαλακτικού οξέος στο μυοκάρδιο, δράσεις που μπορεί να συμβάλλουν σε αρρυθμογένεση και επανεμφάνιση κοιλιακής μαρμαρυγής.¹⁴³

Τα προαναφερθέντα δυσμενή αποτελέσματα μεγεθύνονται καθώς, αμέσως μετά την έναρξη της καρδιακής ανακοπής, η αύξηση της διέγερσης του συμπαθητικού οδηγεί σε μια συνολική αύξηση της ενδογενούς συγκέντρωσης κατεχολαμινών και των ολικών περιφερικών αντιστάσεων.^{144,145} Ωστόσο, πολλά ένζυμα αδρανοποιούνται κατά τη διάρκεια της καρδιακής ανακοπής και ο μεταβολισμός των φαρμάκων αναστέλλεται. Αυτό αυξάνει τη συνολική συγκέντρωση κατεχολαμινών και παρατείνει την αγγειοσυσπαστική τους δράση, η οποία, παρά την αυξημένη CPP, επιδεινώνει τη μυοκαρδιακή αιμάτωση.^{139,142} Στη μελέτη μας, η προσθήκη σενθακίνης μαζί με την αδρεναλίνη μπορεί να έχει περιορίσει τις ανεπιθύμητες επιπτώσεις της δεύτερης στο μυοκάρδιο που βρίσκεται σε ανακοπή, με μηχανισμό ο οποίος απαιτεί περαιτέρω έρευνα. Τα επίπεδα κατεχολαμινών στην καρδιακή ανακοπή από κοιλιακή μαρμαρυγή είναι εξαιρετικά υψηλά και οι αδρενεργικοί υποδοχείς είναι πιθανόν ήδη μέγιστα διεγερμένοι πριν τη χορήγηση αγγειοσυσπαστικών,¹⁴⁶ που οδηγεί σε απευαισθητοποίηση και μείωση των υποδοχέων, ιδίως κατά την περίοδο μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας.¹⁴⁷

Από την άλλη πλευρά, μελέτες έχουν δείξει ότι η σενθακίνη οδηγεί σε μια καταρχήν αύξηση που ακολουθείται από μείωση της αυτόματης απελευθέρωσης νοραδρεναλίνης λόγω της κεντρικής συμπαθητικολυτικής της δραστηριότητας.^{120-122,148-150} Αυτό μειώνει τη νευρωνικά-μεσολαβούμενη απελευθέρωση νοραδρεναλίνης και την εκσεσημασμένη επακόλουθη αγγειοσύσπαση,^{102,120} βελτιώνοντας τη μικροαγγειακή ροή στο μυοκάρδιο.¹⁴² Αυτό μπορεί να είναι πιο εμφανές στα A3-A4 αρτηριόλια που αν και αρχικά συστέλλονται, επιστρέφουν στην αρχική τους διάμετρο σε σύντομο χρονικό διάστημα.¹⁵¹ Την ίδια στιγμή, ωστόσο, η σενθακίνη αυξάνει την πυκνότητα και την ευαισθησία των α-αδρενεργικών υποδοχέων,^{121,122} η οποία μπορεί να αυξήσει την ανταπόκριση των μεγαλύτερων αρτηριών στην εξωγενή χορήγηση αδρεναλίνης. Ο μηχανισμός αυτός υποστηρίζεται από τα ευρήματά μας. Οι σημαντικές διαφορές στις τιμές SAoP, DAoP, MAoP και CPP μεταξύ των δύο

ομάδων στο τέλος του 2^{ου} κύκλου της ΚΑΑ, μαζί με τα ποσοστά ανάκτησης αυτόματης κυκλοφορίας στην ομάδα S υποδεικνύουν ότι η σενθακίνη μειώνει τις επιβλαβείς δράσεις των ενδογενών κατεχολαμινών και της πρώιμης χορήγησης αδρεναλίνης, βελτιώνοντας έτσι την μακρο- και μικροκυκλοφορία κατά τη διάρκεια της ΚΑΑ.

Κατά την περίοδο μετά την αναζωογόνηση, δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις αιμοδυναμικές και μεταβολικές παραμέτρους καθώς και στη νευρολογική εξέταση μεταξύ των δύο ομάδων. Παρόλο που η φαρμακολογία της σενθακίνης δεν είναι πλήρως γνωστή, η έρευνα μέχρι σήμερα έχει δείξει ότι έχει μικρό χρόνο ημίσειας ζωής με μεγάλο όγκο κατανομής.^{152,153}

Στους αρουραίους, οι διάμεσες τιμές (IQR) για το συντελεστή αποβολής και οι ρυθμοί μετακίνησης μεταξύ των διαφόρων διαμερισμάτων είναι 8,8 (5,2-12,8)h(-1), 11,9 (4,6-15,0)h(-1) και 3,7 (2,3-9,1)h(-1), αντίστοιχα.¹⁵² Στους κύνες, οι ρυθμοί είναι 4,9 (4,04-5,02)h(-1), 10,6 (10,3-11,1)h(-1) και 3,2 (2,09-3,07)h(-1), αντίστοιχα, που είναι παρόμοιοι με αυτούς των αρουραίων.¹⁵³ Στη μελέτη αυτή διερευνήσαμε τα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα της σενθακίνης και δεν ήμασταν σε θέση να μετρήσουμε σημαντικά δεδομένα σχετικά με την ιστική αιμάτωση καθώς και τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις, γεγονός που καθιστά ιδιαίτερα δύσκολο να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με το μηχανισμό των μακροπρόθεσμων ευεργετικών επιδράσεων της σενθακίνης. Παρά αυτόν τον περιορισμό, τα αποτελέσματά μας είναι πολύ σημαντικά και άκρως ενθαρρυντικά σε ένα πεδίο που χρειάζονται επείγοντως νέες θεραπευτικές στρατηγικές για τη βελτίωση της επιβίωσης.

8.2. Περιορισμοί

Αναγνωρίζεται, φυσικά ότι η παρούσα πειραματική έρευνα διεπόταν από αρκετούς περιορισμούς. Καταρχήν, το μέγεθος του δείγματος ήταν σχετικά μικρό. Ωστόσο, η μελέτη μας είχε στατιστική ισχύ 86%. Επιπλέον, επρόκειτο για πειραματική μελέτη βασικής έρευνας. Κατ' επέκταση, το χοίρειο μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε δεν αντικατόπτριζε με ακρίβεια το κλινικό σενάριο σε επίπεδο ανθρώπινου οργανισμού. Ο χοίρος, αν και συνιστά, συγκριτικά, ιδανική επιλογή για τη διεξαγωγή πειραματισμών, εντούτοις δεν παύει να έχει διαφορές από τον άνθρωπο, σε ότι αφορά το καρδιαγγειακό και νευρικό σύστημα. Επίσης, τα ζώα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν φαινομενικά υγιή χωρίς γνωστή προηγούμενη νοσηρότητα ή

παθολογία. Δεν συμβαίνει το ίδιο με τον ανθρώπινο οργανισμό, στον οποίο, τις περισσότερες φορές προϋπάρχουν διάφορες συννοσηρότητες που οδηγούν σε καρδιακή ανακοπή. Ένας άλλος περιορισμός είναι ότι δεν πραγματοποιήθηκε μελέτη δοσολογίας για να εντοπιστεί η καταλληλότερη δόση της χορηγούμενης σενθακίνης και η χρονική στιγμή χορήγησής της. Στο παρόν πειραματικό πρωτόκολλο επιλέχτηκε η άπαξ δόση 0,015 mg/Kg σενθακίνης στην αρχή της φάσης αναζωογόνησης, στηριζόμενοι σε μελέτες άλλων ερευνητών. Κατά συνέπεια, κανένα σχόλιο δεν είναι εφικτό να γίνει σε σχέση με το εάν διαφορετικές δόσεις του φαρμάκου επιδείκνυαν ή όχι καλύτερα αποτελέσματα. Τέλος, η παρούσα μελέτη δεν ήταν μηχανιστική. Επομένως, δεν αναλύθηκε ο μηχανισμός δράσης του συνδυασμού σενθακίνης και αδρεναλίνης.

8.3. Συμπεράσματα

Εν κατακλείδι και εντός των παραπάνω περιορισμών, η παρούσα ερευνητική προσπάθεια κατέδειξε ότι η συγχορήγηση σενθακίνης σε δόση 0,015mg/kg άπαξ και αδρεναλίνης, με την έναρξη της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης, σε ΚΜ, βελτίωσε την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας και την 24ωρη επιβίωση σε σχέση με τη θεραπεία μόνο με αδρεναλίνη. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι η σενθακίνη μετριάξει τις επιβλαβείς δράσεις των κατεχολαμινών, βελτιώνοντας τόσο τη μακρο-όσο και τη μικροκυκλοφορία κατά τη διάρκεια της αναζωογόνησης. Έτσι, ο φαρμακευτικός αυτός παράγοντας δύναται να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην αναζωογόνηση μετά από καρδιακή ανακοπή, ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες όσον αφορά την αποτελεσματική και ασφαλή χρήση του σε ανθρώπους. Το παρόν πόνημα αποτελεί έως σήμερα την πρώτη ωφέλιμη μελέτη από τη χορήγηση σενθακίνης σε χοίρειο μοντέλο καρδιακής ανακοπής επαγόμενης από ΚΜ. Τα ερωτήματα που παραμένουν αναπάντητα σχετικά με τον υποκείμενο μηχανισμό, μέσω του οποίου επάγεται η θετική επίδραση της σενθακίνης, και την κατάλληλη δοσολογία χορήγησής της, δημιουργούν προσδοκίες για μελλοντικές έρευνες είτε σε κυτταρικό επίπεδο είτε σε επίπεδο μηχανιστικών μελετών.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η σενθακίνη είναι ένας νέος παράγοντας που αναπτύσσεται για χρήση στη θεραπεία της αιμορραγικής καταπληξίας. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί αν η χορήγηση σενθακίνης θα βελτίωνε την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας, την 24ωρη επιβίωση και τη νευρολογική έκβαση συγκριτικά με την αδρεναλίνη μόνο, σε χοίρειο μοντέλο κοιλιακής μαρμαρυγής.

Υλικό και Μέθοδοι: Τα χοίρεια μοντέλα που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη ήταν 20 υγιή Landrace/Large White στα οποία προκλήθηκε κοιλιακή μαρμαρυγή. Τα ζώα τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εικονικό φάρμακο συν αδρεναλίνη 0,02mg/kg (n=10, Ομάδα C) και αδρεναλίνη 0,02mg/kg συν σενθακίνη 0,015mg/kg (n=10, Ομάδα S). Όλα τα ζώα αναζωογονήθηκαν σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2010 του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου Αναζωογόνησης. Οι αιμοδυναμικές μεταβλητές μετρήθηκαν πριν την ανακοπή, κατά τη διάρκεια της αναζωογόνησης και στη διάρκεια των 2 πρώτων ωρών μετά από την ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας. Επίσης, αξιολογήθηκε η 24ωρη επιβίωση καθώς και η νευρολογική κατάσταση των ζώων.

Αποτελέσματα: Σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε στον ρυθμό ανάκτησης της αυτόματης κυκλοφορίας μεταξύ των δύο ομάδων, καθώς 10 ζώα (100%) από την ομάδα S και 4 ζώα (40%) από την ομάδα C πέτυχαν ROSC (p=0.011). Η συστολική, διαστολική και μέση αορτική πίεση αλλά και η πίεση πλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα S στο τέλος του 2^{ου} κύκλου της ΚΑΑ. Στη μελέτη μας, όλα τα ζώα που ανέκτησαν αυτόματη κυκλοφορία επιβίωσαν για 24 ώρες, ενώ δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην νευρολογική εξέταση (Ομάδα C 100±0, Ομάδα S 96 ±12,64 p=0,527).

Συμπέρασμα: Η χορήγηση σενθακίνης με αδρεναλίνη βελτίωσε τα ποσοστά ROSC και την 24ωρη επιβίωση σε χοίρειο μοντέλο καρδιακής ανακοπής επαγόμενης από κοιλιακή μαρμαρυγή.

ABSTRACT

Background: Centhaquin citrate is a novel agent being developed for use in the treatment of haemorrhagic shock. The aim of our study was to assess whether the administration of centhaquin would improve initial resuscitation success, 24-hour survival, and neurologic outcome compared with adrenaline alone in a porcine model of ventricular fibrillation.

Material and methods: Ventricular fibrillation was induced in 20 healthy Landrace/Large White piglets. The animals were randomized to receive placebo plus adrenaline 0,02 mg/kg (n=10, Group C) and adrenaline 0,02 mg/kg plus centhaquin 0,015 mg/kg (n=10, Group S). All animals were resuscitated according to the 2010 European Resuscitation Council guidelines. Haemodynamic variables were measured before arrest, during arrest and resuscitation, and during the first two hours after return of spontaneous circulation (ROSC). Survival and a neurologic alertness score were measured at 24 hours after ROSC.

Results: A significant difference was observed in ROSC rate between the two groups, as 10 animals (100%) from Group S and 4 animals (40%) from Group C achieved ROSC ($p=0,011$). Systolic, diastolic, and mean aortic pressure and coronary perfusion pressure were significantly higher in Group S at the end of the second cycle of CPR. In our study, all subjects with ROSC survived for 24 hours, while we observed no statistically significant differences in neurologic examination (Group C 100 ± 0 , Group S $96\pm12,64$ $p=0,527$).

Conclusions: The addition of centhaquin to adrenaline improved ROSC rates in a swine model of VF cardiac arrest.

Keywords: Ventricular fibrillation; Cardiopulmonary resuscitation; Centhaquin; Return of spontaneous circulation

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001; 104: 2158-63.
2. Παπαδημητρίου Λ. Καρδιοαναπνευστική Ανακοπή. Στο: Παπαδημητρίου Λ. Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση (σελ.20-24). 1η έκδ. Αθήνα: Εκδόσεις Βήτα 2006.
3. Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, Rea TD. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. *Resuscitation* 2005; 67: 75-80.
4. Soar J, Nolan JP, Bottiger BW, et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2015 Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2015; 95: 100-47.
5. Rea TD, Pearce RM, Raghunathan TE et al. Incidence of out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1455- 60.
6. Cummins R, Thies W. Automated external defibrillators and the Advanced Cardiac Life Support Program: a new initiative from the American Heart Association. *Am J Emerg Med* 1991; 9: 91-3.
7. Waalewijn RA, Nijpels MA, Tijssen JG, Koster RW. Prevention of deterioration of ventricular fibrillation by basic life support during out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2002; 54: 31-6.
8. Weisfeldt ML, Sitlani CM, Ornato JP, et al. Survival after application of automated external defibrillators before arrival of the emergency medical system: evaluation in the resuscitation outcomes consortium population of 21 million. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1713-20.
9. Van Alem AP, Vrenken RH, de Vos R, Tijssen JG, Koster RW. Use of automated external defibrillator by first responders in out of hospital cardiac arrest: prospective controlled trial. *BJM* 2003; 327: 1312.
10. Nichol G, Thomas E, Callaway CW, et al. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA* 2008; 300: 1423-31.
11. Nolan JP, Soar J, Zideman DA, et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2010; 81: 1219-76.

12. Παπαδημητρίου Λ, Ξάνθος Θ. Έρευνα στην Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση. Στο: Παπαδημητρίου Λ. Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση (σελ.316-320). 1η έκδ. Αθήνα: Εκδόσεις Βήτα 2006.
13. Xanthos T, Bassiakou E, Papadimitriou D, Koudouna E, Lelovas P, Papadimitriou L. Cardiopulmonary resuscitation in a swine model of cardiac arrest. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society* 2007; 58: 232-43.
14. Lelovas P, Marinou K, Xanthos T, Papadimitriou D, Perrea D, Dontas I. Swine as an animal model of cardiopulmonary resuscitation. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society* 2006; 57: 27-41.
15. Hughes HC. Swine in cardiovascular research. *Lab Anim Sci* 1986; 36: 348-50.
16. Hubert MB, Salazkin I, Desjardins J, Blaise G. Cardiopulmonary bypass surgery in swine: a research model. *J Exp Anim Sci* 2003; 42: 135-49.
17. Weaver ME, Pantely GA, Bristow JD, Ladley HD. A quantitative study of the anatomy and distribution of coronary arteries in swine in comparison with other animals and man. *Cardiovasc Res* 1986; 20: 907-17.
18. White FC, Carroll SM, Magnet A, Bloor CM. Coronary collateral development in swine after coronary artery occlusion. *Circ Res* 1992; 71: 1490-1500.
19. Moley P, Zaritsky A: The evidence evaluation process for the 2005 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation* 2005; 67:167-70.
20. Hickey RW, Painter MJ. Brain injury from cardiac arrest in children. *Neurol Clin* 2006; 24: 147-58.
21. Bardale R. Principles of Forensic Medicine & Toxicology. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2011: 286.
22. Fink EL, Alexander H, Marco CD, et al. Experimental model of pediatric asphyxial cardiopulmonary arrest in rats. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5: 139-44.
23. Safar P. Recognition and management of airway obstruction. *JAMA* 1969; 208: 1008-11.
24. Berg RA, Kern KB, Otto CW, Samson RA, Sanders AB, Ewy GA. Ventricular fibrillation in a swine model of acute pediatric asphyxial cardiac arrest. *Resuscitation* 1996; 33: 147-53.

25. Weisfeldt ML, Becker LB. Resuscitation after cardiac arrest: a 3-phase time-sensitive model. *JAMA* 2002; 288: 3035-8.
26. Iseri LT, Humphrey SB, Siner EJ. Prehospital brady-asystolic cardiac arrest. *Ann Intern Med* 1978; 88: 741-5.
27. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ: Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001; 345:1473-82.
28. Hodgetts TJ, Kenward G, Vlackonikolis I, et al.: Incidence, location and reasons for avoidable in-hospital cardiac arrest in a district general hospital. *Resuscitation* 2002; 54: 115-23.
29. Kause J, Smith G, Prytherch D, Parr M, Flabouris A, Hillman K: A comparison of antecedents to cardiac arrest, deaths and emergency intensive care admissions in Australia and New Zealand and the United Kingdom-the ACADEMIA study. *Resuscitation* 2004; 62: 275-82.
30. Herlitz J, Bang A, Aune S, Ekstrom L, Lundstrom G, Holmberg S: Characteristics and outcome among patients suffering in-hospital cardiac arrest in monitored and non-monitored areas. *Resuscitation* 2001; 48:125-35.
31. DeVita MA, Smith GB, Adam SK, et al. Identifying the hospitalised patient in crisis-a consensus conference on the afferent limb of rapid response systems. *Resuscitation* 2010; 81: 375-82.
32. Greif R, Lockey A, Conaghan P, et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2015 Section 10. Education and implementation of resuscitation. *Resuscitation* 2015; 95: 288-301.
33. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Zipes DP, Libby P, Bonnow RO, Braunwald E, ed. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7th edn. Elsevier Saunders Company, Philadelphia PA, 2004: 865-908.
34. Deedwania P. Global risk assessment in the presymptomatic patient. *Am J Cardiol* 2001; 88: 17J-22J.
35. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1374-1450.
36. Myerburg RJ: Sudden cardiac death: exploring the limits of our knowledge. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 369-81.

37. Holmberg M, Holmberg S, Herlitz J: Incidence, duration and survival of ventricular fibrillation in out-of-hospital cardiac arrest patients in Sweden. *Resuscitation* 2000; 44: 7-17.
38. Wren C, O'Sullivan JJ, Wright C: Sudden death in children and adolescents. *Heart* 2000; 83: 410-13.
39. Kuisma M, Souminen P, Korpela R: Paediatric out-of-hospital cardiac arrests: epidemiology and outcome. *Resuscitation* 1995; 30: 141-50.
40. Steinberg J, Lucas RV Jr, Edwards JE, et al: Causes of sudden, unexpected cardiac death in the first two decades of life. *Am J Cardiol* 1996; 77: 992- 95.
41. Albert CM, Chae CU, Grodstein F, et al: Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. *Circulation* 2003; 107:2096-101.
42. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: structure, function and time-dependence of risk. *Circulation* 1992; 85(Suppl I): I2-I10.
43. Arntz HR, Willich SN, Schreiber C, et al: Diurnal, weekly and seasonal variation of sudden death. Population-based analysis of 24,061 consecutive cases. *Eur Heart J* 2000; 21: 315-20.
44. Becker LB, Han BH, Meyer PM, et al: Racial incidence of cardiac arrest and subsequent survival. *N Engl J Med* 1993; 329: 600-6.
45. Gillum RF: Sudden cardiac death in Hispanic Americans and African Americans. *Am J Public Health* 1997; 87: 1461-6.
46. Burke AP, Farb A, Malcom GT et al: Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women. *Circulation* 1998; 97:2110-6.
47. Friedlander Y, Siscovick DS, Weinmann S et al: Family history as a risk factor for primary cardiac arrest. *Circulation* 1998;97:155-60.
48. Jouven X, Desnos M, Guerot C et al: Predicting Sudden Cardiac death in the population: the Paris Prospective Study I. *Circulation* 1999; 99: 1978-83.
49. Spooner PM, Albert C, Benjamin EJ et al: Sudden cardiac death, genes and arrhythmogenesis: consideration of new population and mechanistic approaches from a national heart, lung and blood institute workshop, part I. *Circulation* 2001; 103: 2361-4.
50. Spooner PM, Albert C, Benjamin EJ et al: Sudden cardiac death, genes and arrhythmogenesis: consideration of new population and mechanistic approaches

- from a national heart, lung and blood institute workshop, part I. *Circulation* 2001; 103: 2447-52.
51. Arking DE, Chugh SS, Chakravati A et al: Genomics in sudden cardiac death. *Circ Res* 2004; 94: 712-23.
 52. Mikkelsen J, Perola M, Laippala P et al: Glycoprotein IIIa Pl(A1/A2) polymorphism and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1317-23.
 53. Reiner AP, Rosendaal FR, Reitsma PH et al: Factor V Leyden, prothrombin G20210A, and risk of sudden coronary death in apparently healthy persons. *Am J Cardiol* 2002; 90: 66- 8.
 54. Snapir A, Mikkelsen J, Perola M et al: Variation in the alpha2Adrenoceptor gene as a risk factor for prehospital fatal myocardial infarction and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 190-4.
 55. Anvari A, Schuster E, Gottsauner-Wolf M et al: PAI-I 4G/5G polymorphism and sudden cardiac death in patients with coronary artery disease. *Thromb Res* 2001; 103: 103-7.
 56. Παπαδόπουλος Γ. Η εξέλιξη της αναζωογόνησης. Στο: Παπαδόπουλος Γ (Συντ.). Η εξέλιξη της αναζωογόνησης. University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 1999; 145-63.
 57. Eye FC: Actuation of the inert diaphragm by a gravity method. *Lancet* 1932, ii: 995-7.
 58. Perkins J.F. Historical development of respiratory physiology; *Handbook of physiology: Respiration*. Washington D C; American physiology society, 1964; 1-62.
 59. Keith A: Three Hunterian lectures on the mechanism underlying the various of artificial respiration practised since the foundation of the Royale Humane Society in 1774. *Lancet* 1909, i: 745-749, 825-828, 895- 899.
 60. Παπαδημητρίου Α. Η εξέλιξη της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης. Στο: Παπαδημητρίου Α. Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση (σελ.35-40). 1η έκδ. Αθήνα: Εκδόσεις Βήτα 2006.
 61. Laborde JV, Billot C: Application du procede de traction de la langue, ou procede de la langue au traitement de l' asphyxie per les gazdes succes. *Bulletin de l' Academie de Medicine* 1892 ; 28: 718-23.
 62. Φίλος Κ, Κανάρης Χ, Παπαδόπουλος Γ. Πρώτες βοήθειες, Επείγουσα Προνοσοκομειακή Ιατρική. Εκδόσεις Εφύρα 2006.

63. Safar P, Escarraga LA, Chang F. Upper airway obstruction in the unconscious patient. *J Appl Physiol* 1959 ; 14: 760–64.
64. Safar P, McMahon M. Mouth-to-airway emergency artificial respiration. *J Am Med Assoc* 1958; 166: 1459–60.
65. Kouwenhoven WB, Jude JR, Knickerbocker GG. Closed-chest cardiac massage. *JAMA* 1960; 173: 1064–67.
66. The Founding Members of the International Liaison Committee on Resuscitation. The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR)—past, present and future. *Resuscitation* 2005; 67: 157—61.
67. Παπαδημητρίου Α. Καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση. Στο: Παπαδημητρίου Α. Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση (σελ.25-34). 1η έκδ. Αθήνα: Εκδόσεις Βήτα 2006.
68. The MERIT study investigators. Introduction of the medical emergency team (MET) system: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 2091-7.
69. Perkins GD, Handley AJ, Koster RW, et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2015 Section 2. Adult basic life support and automated external defibrillation. *Resuscitation* 2015; 95: 81-99.
70. Langhelle A, Nolan J, Herlitz J, et al. Recommended guidelines for reviewing, reporting, and conducting research on post resuscitation care: The Utstein style. *Resuscitation* 2005; 66: 271-83.
71. Perkins GD, Soar J. In hospital cardiac arrest: missing links in the chain of survival. *Resuscitation* 2005; 66: 253-5.
72. Caffrey S. Feasibility of public access to defibrillation. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 195-8.
73. O’ Rourke MF, Donaldson E, Geddes JS. An airline cardiac arrest program. *Circulation* 1997; 96: 2849-53.
74. Page RL, Hamdan MH, McKenas DK. Defibrillation aboard a commercial aircraft. *Circulation* 1998; 97: 1429-30.
75. Valenzuela TD, Roe DJ, Nichol G, Clark LL, Spaite DW, Hardman RG. Outcomes of rapid defibrillation by security officers after cardiac arrest in casinos. *N Engl J Med* 2000; 343: 1206-9.
76. Cobb LA, Fahrenbruch CE, Walsh TR, et al. Influence of cardiopulmonary resuscitation prior to defibrillation in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. *JAMA* 1999; 281:1182-8.

77. Ξάνθος Θ, Λουίζου Ε. Απινιδισμός. Στο: Παπαδημητρίου Λ. Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση (σελ.78-82). 1η έκδ. Αθήνα: Εκδόσεις Βήτα 2006.
78. Deakin ChD, Nolan JP. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005. Section 3. Electrical therapies. Automated external defibrillators, defibrillation, cardioversion and pacing. Resuscitation 2005; 67S1:27-31.
79. The Public Access Defibrillation Trial Investigators. Public access defibrillation and survival after out of hospital cardiac arrest. N Engl J Med 2004; 351: 637-46.
80. Deakin CD, Sado DM, Petley GW, Clewlow F. Differential contribution of skin impedance and thoracic volume to transthoracic impedance during external defibrillation. Resuscitation 2004;60:171-4.
81. Xanthos T, Papadimitriou D, Vlachos I et al. Resuscitation outcomes comparing year 2000 and year 2005 ALS guidelines in a pig model of cardiac arrest. Resuscitation 2007; 72:554-9.
82. Kirchhof P, Borgeffe M, Brethard G. Effect of electrode position on the outcome of cardioversion. Card Electrophysiol Rev 2003; 7:292-6.
83. Edelson DP, Abella BS, Kramer-Johansen J. Et al. Effects of compression depth and pre-shock pauses predict defibrillation failure during cardiac arrest. Resuscitation 2006; 71: 137-45.
84. Cheskes S, Schmicker RH, Verbeek PR, et al. The impact of peri-shock pause on survival from out-of-hospital shockable cardiac arrest during the Resuscitation Outcomes Consortium PRIMED trial. Resuscitation 2014; 85: 336-42.
85. Sheak KR, Wiebe DJ, Leary M, et al. Quantitative relationship between end-tidal carbon dioxide and CPR quality during both in-hospital and out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation 2015; 89: 149-54.
86. Karlis G, Iacovidou N, Lelovas P, et al. Effects of early amiodarone administration during and immediately after cardiopulmonary resuscitation in a swine model. Acta Anaesthesiol Scand 2014; 58: 114-22.
87. Truhlar A, Deakin CD, Soar J, et al. European resuscitation council guidelines for Resuscitation 2015 Section 4. Cardiac Arrest in Special Circumstances. Resuscitation 2015; 95: 147-200.

88. Wenzel V, Krismer AC, Arntz HR, Sitter H, Stadlbauer KH, Lindner KH: European resuscitation council vasopressor during cardiopulmonary resuscitation study group. A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 2004; 350:105–13.
89. Wenzel V, Krismer AC, Voelckel WG, et al. The use of arginine vasopressin during cardiopulmonary resuscitation. An analysis of experimental and clinical experience and a view of the future. *Anaesthesist* 2002; 51:191–202.
90. Kern KB, Ewy GA, Voorhees WD, Babbs CF, Tacker WA: Myocardial perfusion pressure: a predictor of 24 h survival during prolonged cardiac arrest in dogs. *Resuscitation* 1988; 16:241–50.
91. Otto CW, Yakaitis RW, Blitt CD: Mechanism of action of epinephrine in resuscitation from asphyxial arrest. *Crit Care Med* 1981; 9:321–4.
92. Klouche K, Weil MH, Tang W, Povoas H, Kamohara T, Bisera J. A: Selective alpha (2)-adrenergic agonist for cardiac resuscitation. *J Lab Clin Med.* 2002; 140:27–34.
93. Yakaitis RW, Otto CW, Blitt CD: Relative importance of α and β - adrenergic receptors during resuscitation. *Crit Care Med* 1979; 7:293–6.
94. Landzberg JS, Parker JD, Gauthier DF, et al: Effects of myocardial α 1-adrenergic receptor stimulation and blockade on contractility in humans. *Circulation* 1991; 84:1608–14.
95. Babbs CF, Berg RA, Kette F, et al: Use of pressors in the treatment of cardiac arrest. *Ann Emerg Med.* 2001; 37:S152–62.
96. Pharmacology. 4th Edition. Harvey R, Champe P, editors. Philadelphia, PA, USA. Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins.
97. Lacy C. Lexi-comp: Uptodate Drug Information Handbook. Waltham, USA, 2006.
98. Opie LH, Gersh BJ. Drugs for the heart. 6th ed. Saunders Co, Pennsylvania, USA, 2005: 161- 274.
99. Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, et al. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1999; 341: 871-8.
100. Dorian P, Cass D, Schwartz B, Cooper R, Gelaznikas R, Barr A. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 346: 884-90.

101. Murthi VA, Jain PC, Sharma JN. 1-Substituted 4-(β -2-quinolyethyl)piperazines and 1,2,3,4-tetrahydroquinolyl-ethyl analogues thereof. United States Patent US 3,983,121 (1976).
102. Bhatnagar M, Pande M, Dubey MP, Dhawan BN. Effect of centhaquine on spontaneous and evoked norepinephrine release from isolated perfused rabbit heart. *Arzneimittelforschung*. 1985;35(4):693-7.
103. Srimal RC MD, Dhawan BN. Studies on 2-(2-(4-(3-methylphenyl)1-piperazinyl)ethyl) quinoline (centhaquin), a centrally acting antihypertensive II. Effect of cardiohemodynamics. *Asia Pac J Pharmacol*. 1990;5:185-90.
104. Murti A BK, Ram S, Prabhakar YS, Saxena AK, Jain PC, Gulati AK, Srimal RC, Dhawan BN, Nityanand S, Anand N. Synthesis and Qsar of 1-aryl-4 (beta-2-quinothyl/1-isoquinolythethyl)piperazines and some related-compounds as hypotensive agents. *Indian J Chem B*. 1989;28:934-42.
105. Carpy A SAK. Structure of 1-(3-methylphenyl)-4-(2-B-quinolyethyl) piperazine: Centhaquin. *Acta Crystallographica* 1991;C47:227 – 9.
106. Bajpai UC, Gupta DC, Singh RB. Fourier transform infrared spectra and normal mode analysis of 1-(3-methylphenyl piperazin-1-yl)-2-(quinolin-2-yl)ethane (Centhaquin): a potent centrally acting anti-hypertensive agent. *J Mol Struct*. 2000;516:15-21.
107. Gaur SS, Puri VN, Asthana OP. Effect of centhaquin on renal functions of normal human subjects. *Indian J Chem*. 1995; 27:56.
108. Reniguntala MSJ, Lavhale MS, Andurkar SV, Gulati A. Synthesis and characterization of centhaquin and its citrate salt and a comparative evaluation of their cardiovascular actions. *Drug Res (Stuttg)*. 2015;65(4):184-91.
109. Salonen M, Reid K, Maze M. Synergistic interaction between alpha 2-adrenergic agonists and benzodiazepines in rats. *Anesthesiology*. 1992;76(6):1004-11.
110. Correa-Sales C, Rabin BC, Maze M. A hypnotic response to dexmedetomidine, an alpha 2 agonist, is mediated in the locus coeruleus in rats. *Anesthesiology*. 1992;76(6):948-52.
111. Uhde TW, Stein MB, Vittone BJ, Siever LJ, Boulenger JP, Klein E, et al. Behavioral and physiologic effects of short-term and long-term administration of clonidine in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46(2):170-7.

112. Andurkar SV, Gulati A. Assessment of the analgesic effect of centhaquin in mouse tail flick and hot-plate tests. *Pharmacology*. 2011;88(5-6):233-41.
113. Buerkle H, Yaksh TL. Pharmacological evidence for different alpha 2-adrenergic receptor sites mediating analgesia and sedation in the rat. *Br J Anaesth*. 1998;81(2):208-15.
114. Bylund DB. Subtypes of alpha 2-adrenoceptors: pharmacological and molecular biological evidence converge. *Trends Pharmacol Sci*. 1988;9(10):356-61.
115. Lakhani PP, MacMillan LB, Guo TZ, McCool BA, Lovinger DM, Maze M, et al. Substitution of a mutant alpha2a-adrenergic receptor via "hit and run" gene targeting reveals the role of this subtype in sedative, analgesic, and anesthetic-sparing responses in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(18):9950-5.
116. Link RE, Desai K, Hein L, Stevens ME, Chruscinski A, Bernstein D, et al. Cardiovascular regulation in mice lacking alpha2-adrenergic receptor subtypes b and c. *Science*. 1996;273(5276):803-5.
117. Bylund DB. Heterogeneity of alpha-2 adrenergic receptors. *Pharmacol Biochem Behav*. 1985;22(5):835-43.
118. Bylund DB, Ray-Prenger C, Murphy TJ. Alpha-2A and alpha-2B adrenergic receptor subtypes: antagonist binding in tissues and cell lines containing only one subtype. *J Pharmacol Exp Ther*. 1988;245(2):600-7.
119. Murphy TJ, Bylund DB. Characterization of alpha-2 adrenergic receptors in the OK cell, an opossum kidney cell line. *J Pharmacol Exp Ther*. 1988;244(2):571-8.
120. Srimal RC, Gulati K, Nityanand S, Dhawan BN. Pharmacological studies on 2-(2-(4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyl)ethyl) quinoline (centhaquin). I. Hypotensive activity. *Pharmacol Res*. 1990;22(3):319-29.
121. Gulati A, Hussain G, Srimal RC. Effect of repeated administration of centhaquin, a centrally acting hypotensive drug, on adrenergic, cholinergic (muscarinic), dopaminergic, and serotonergic receptors in brain regions of rat. *Drug Development Research*. 1991;23(4):307-23.
122. Lavhale MS, Havalad S, Gulati A. Resuscitative effect of centhaquin after hemorrhagic shock in rats. *J Surg Res*. 2013;179(1):115-24.
123. Gulati A, Lavhale MS, Garcia DJ, Havalad S. Centhaquin improves resuscitative effect of hypertonic saline in hemorrhaged rats. *J Surg Res*. 2012;178(1):415-23.

124. Gulati A, Zhang Z, Murphy A, Lavhale MS. Efficacy of centhaquin as a small volume resuscitative agent in severely hemorrhaged rats. *Am J Emerg Med*. 2013;31(9):1315-21.
125. Ohno Y. ICH guidelines--implementation of the 3Rs (refinement, reduction, and replacement): incorporating best scientific practices into the regulatory process. *ILAR J*. 2002;43 Suppl:S95-8.
126. Xanthos T, Lelovas P, Vlachos I, Tsirikos-Karapanos N, Kouskouni E, Perrea D, et al. Cardiopulmonary arrest and resuscitation in Landrace/Large White swine: a research model. *Lab Anim*. 2007;41(3):353-62.
127. Xanthos TT, Balkamou XA, Stroumpoulis KI, Pantazopoulos IN, Rokas GI, Agrogiannis GD, et al. A model of hemorrhagic shock and acute lung injury in Landrace-Large White Swine. *Comp Med*. 2011;61(2):158-62.
128. Lindner KW, Strohmenger HU, Prengel AW, Ensinger H, Goertz A, Weichel T. Hemodynamic and metabolic effects of epinephrine during cardiopulmonary resuscitation in a pig model. *Crit Care Med* 1992; 20: 1020-6.
129. Pellis T, Weil MH, Tang W, Sun S, Xie J, Song L, et al. Evidence favoring the use of an alpha2-selective vasopressor agent for cardiopulmonary resuscitation. *Circulation*. 2003;108(21):2716-21.
130. Liao Q, Sjoberg T, Paskevicius A, Wohlfart B, Steen S. Manual versus mechanical cardiopulmonary resuscitation. An experimental study in pigs. *BMC Cardiovasc Disord* 2010; 10: 53.
131. Koudouna E, Xanthos T, Bassiakou E, et al. Levosimendan improves the initial outcome of cardiopulmonary resuscitation in a swine model of cardiac arrest. *Acta Anesthesiol Scand* 2007; 51: 1123-9.
132. Xanthos T, Bassiakou E, Koudouna E, et al. Combination pharmacotherapy in the treatment of experimental cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2009; 27: 651-9.
133. Walker MJ, Curtis MJ, Hearse DJ, et al. The Lamberth Convention: guidelines for the study of arrhythmias in ischemia, infarction and reperfusion. *Cardiovasc Res* 1988; 22: 447-55.
134. Xanthos T, Bassiakou E, Koudouna E, et al. Baseline hemodynamics in anesthetized Landrace-Large White swine: reference values for research in cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation models. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2007; 46: 21-5.

135. Kalimo H, Saukko P, Graham D. Neuropathological examination in forensic context. *Forensic Sci Int*. 2004;146(2-3):73-81.
136. Papapanagiotou P, Xanthos T, Gulati A, et al. Centhaquin improves survival in a swine model of hemorrhagic shock. *J Surg Res* 2016; 200: 227-35.
137. Andersen LW, Kurth T, Chase M, Berg KM, Cocchi MN, Callaway C, et al. American Heart Association's Get With The Guidelines-Resuscitation Investigators Early administration of epinephrine (adrenaline) in patients with cardiac arrest with initial shockable rhythm in hospital: propensity score matched analysis. *BMJ* 2016;353:i1577.
138. Callaway CW. Epinephrine for cardiac arrest. *Curr Opin Cardiol* 2013; 28: 36-42.
139. Fries M, Weil MH, Chang YT, Castillo C, Tang W. Microcirculation during cardiac arrest and resuscitation. *Crit Care Med* 2006; 34: S454–7.
140. Shah BH, Lashari I, Rana S, Saeed O, Rasheed H, Arshad Saeed S. Synergistic interaction of adrenaline and histamine in human platelet aggregation is mediated through activation of phospholipase, map kinase and cyclo-oxygenase pathways. *Pharmacol Res* 2000; 42: 479-83.
141. Niemann JT, Haynes KS, Gardner D, Rennie III CJ, Jagels G, Stormo O. Post-countershock pulseless rhythms: response to CPR, artificial cardiac pacing and adrenergic agonists. *Ann Emerg Med* 1986; 15: 112-20.
142. Chalkias A, Xanthos T. Pathophysiology and pathogenesis of post-resuscitation myocardial stunning. *Heart Fail Rev* 2012; 17: 117-28.
143. Ditchey RV, Lindenfeld J. Failure of epinephrine to improve the balance between myocardial oxygen supply and demand during closed-chest resuscitation in dogs. *Circulation* 1988; 78: 382-9.
144. Barcroft H, Edholm OG. On the vasodilatation in human skeletal muscle during post-haemorrhagic fainting. *J Physiol* 1945; 104: 161-75.
145. Schadt JC, Ludbrook J. Hemodynamic and neurohumoral responses to acute hypovolemia in conscious mammals. *Am J Physiol* 1991; 260: H305-18.
146. Zhong JQ, Dorian P. Epinephrine vasopressin during cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2005; 66: 263-9.
147. Behringer W, Kittler H, Sterz F, Domanovits H, Schoerhuber W, Holzer M, et al. Cumulative epinephrine dose during cardiopulmonary resuscitation and neurologic outcome. *Ann Intern Med* 1998; 129: 450-6.

148. Lavhale MS, Briyal S, Parikh N, Gulati A. Endothelin modulates the cardiovascular effects of clonidine in the rat. *Pharm Res* 2010; 62: 489-99.
149. Gulati A, Srimal RC. Endothelin antagonizes the hypotension and potentiates the hypertension induced by clonidine. *Eur J Pharmacol* 1993; 230: 293-300.
150. Sharma AC, Singh G, Culati A. Decompensation characterized by decreased perfusion of the heart and brain during hemorrhagic shock: role of endothelin-1. *J Trauma* 2002; 53: 531-6.
151. Marshall JM. The influence of the sympathetic nervous system on individual vessels of the microcirculation of skeletal muscle of the rat. *J Physiol* 1982; 332:169-86.
152. O'Donnell JN, Gulati A, Lavhale MS, Sharma SS, Patel AJ, Rhodes NJ, et al. Pharmacokinetics of centhaquin citrate in a rat model. *J Pharm Pharmacol* 2016; 68: 56-62.
153. O'Donnell JN, O'Donnell EP, Kumar EJ, Lavhale MS, Andurkar SV, Gulati A, Scheetz MH. Pharmacokinetics of centhaquin citrate in a dog model. *J Pharm Pharmacol* 2016; 68: 803-9.

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Οι χαρακτηριστικές παθοφυσιολογικές διαταραχές και οι σχετιζόμενες διαταραχές του καρδιακού ρυθμού κατά τη διάρκεια της εξελισσόμενης ασφυξίας που οδηγεί σε καρδιακή ανακοπή. Καθολική ιστική υποξία προηγείται της πλήρους παύσης της καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας.

Εικόνα 2. Τα κύρια παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά της καρδιακής ανακοπής λόγω αρρυθμίας.

Εικόνα 3. Η αλυσίδα της επιβίωσης.

Εικόνα 4. Κρίσιμος χρόνος πριν την εγκατάσταση μόνιμης εγκεφαλικής βλάβης.

Εικόνα 5. Ιδανική θέση ηλεκτροδίων.

Εικόνα 6. Χημικός τύπος αδρεναλίνης.

Εικόνα 7. Χημικός τύπος αμιωδαρόνης.

Εικόνα 8. Η χημική δομή της κιτρικής σενθακίνης.

Εικόνα 9. Οι καρδιαγγειακές δράσεις της σενθακίνης σε συνάρτηση με τη δοσολογία της.

Εικόνα 10. Τα τρία «R» τα οποία πρέπει να τηρούνται κατά τον πειραματισμό με ζωικά πρότυπα.

Εικόνα 11. Ο χώρος διεξαγωγής των πειραμάτων στο Ερευνητικό και Πειραματικό Κέντρο της ΕΛΠΕΝ Α.Ε. Φαρμακευτικής Βιομηχανίας.

Εικόνα 12. Monitor παρακολούθησης καρδιακού ρυθμού, παλμικής οξυμετρίας, αρτηριακού και σφυγμικού φλεβικού κύματος.

Εικόνα 13. Χειρουργική παρασκευή δεξιάς κοινής καρωτίδας αρτηρίας και έσω σφαγίτιδας φλέβας σε χοίρειο μοντέλο.

Εικόνα 14. Ηλεκτροκαρδιογραφική απεικόνιση κοιλιακής μαρμαρυγής στο monitor.

Εικόνα 15. Ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Εικόνα 16. Διακυμάνσεις καρδιακής παροχής και μέσης αορτικής πίεσης κατά τη διάρκεια της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης.

Εικόνα 17. Πίεση πλήρωσης στεφανιαίων αγγείων και διαστολική αορτική πίεση κατά τη διάρκεια της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης.

Εικόνα 18. Παρακολούθηση καρδιαγγειακών δεικτών κατά την περίοδο μετά την αναζωογόνηση.

Εικόνα 19. Μέση αορτική πίεση και γαλακτικό οξύ κατά την περίοδο μετά την αναζωογόνηση.