

Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και
Χειρουργικής Έρευνας «Ν. Χρηστέας»
Πανεπιστημίου Αθηνών

Διευθύντρια: Καθηγήτρια κα Δέσποινα Περρέα

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

της Αναισθησιολόγου
ΛΕΚΚΑ ΝΕΚΤΑΡΙΑΣ

ΘΕΜΑ: Συμβολή στη μελέτη νεότερων
φαρμακευτικών παραγόντων στην αντιμετώπιση
της καρδιακής ανακοπής ασφυκτικής αιτιολογίας.

ΑΘΗΝΑ 2016

«Η έγκριση Διδακτορικής Διατριβής υπό την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλοί αποδοχής των γνώμων του συγγραφέως».

Κανονισμός Πανεπιστημίου Αθηνών, άρθρο 202, παρ.2, Νόμος 5343/932.

Στην οικογένειά μου

ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΣ ΟΡΚΟΣ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ, ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΟΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ.

ΗΓΗΣΑΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΟΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΩΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ.

ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ. ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ.

ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.

Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ, Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ.

ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ, ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

ΘΕΜΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: Συμβολή στη μελέτη νεότερων φαρμακευτικών παραγόντων στην αντιμετώπιση της καρδιακής ανακοπής ασφυκτικής αιτιολογίας.

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΙΤΗΣΗΣ: 15/02/2008

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ

ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 11/06/2008

ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ :

Καθηγήτρια κ. Λίλα Παπαδημητρίου

Καθηγήτρια κ. Ισμήνη Δοντά

Καθηγήτρια κ. Ευαγγελία Κουσκούνη

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ: 16/10/2008

1η ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΟΔΟΥ: 25/09/2009

2η ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΟΔΟΥ: 24/09/2010

3η ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΟΔΟΥ: 12/10/2011

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 11/10/2016

ΜΕΛΗ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

Καθηγήτρια κ. Λίλα Παπαδημητρίου

Καθηγήτρια κ. Ισμήνη Δοντά

Καθηγήτρια κ. Ευαγγελία Κουσκούνη

Καθηγήτρια κ. Δέσποινα Περρέα

Καθηγήτρια κ. Ιωάννα Σιαφάκα

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κ. Αικατερίνη Μελεμενή

Μέλος ΔΕΠ Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Γεώργιο Αγρογιάννη

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Βιογραφικό Σημείωμα	11
Ευχαριστίες	19
Πρόλογος	21
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Κεφάλαιο 1:	
Καρδιοαναπνευστική Ανακοπή	23
1.1 Ορισμός και κλινικά σημεία	23
1.2 Ταξινόμηση των αιτιών της ανακοπής	24
1.3 Ιστορική αναδρομή	26
1.4 Παθοφυσιολογικές επιδράσεις της καρδιακής ανακοπής στο εγκεφαλικό κύτταρο	27
1.5 Επιδημιολογία στοιχεία ΚΑ σε ενήλικες και παιδιά	29
Κεφάλαιο 2:	
Αιτίες και παθολογία της ασφυξίας	33
2.1 Ορισμός και ταξινόμηση ασφυξίας	33
2.2 Παθολογία ασφυξίας	34
2.3 Υποξική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια (ΥΙΕ) μετά από ασφυξία	37
Κεφάλαιο 3:	
Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση	41
3.1 Ορισμός. Αλυσίδα της επιβίωσης	41
3.2 Βασική Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση	43
3.3 Απινιδισμός. Ορισμός και βασικές αρχές	44
3.4 Αλγόριθμος Εξειδικευμένης Υποστήριξης της Ζωής σε ενήλικες	46
3.5 Αλγόριθμος Εξειδικευμένης Υποστήριξης της Ζωής σε παιδιά	50

Κεφάλαιο 4:	
Αδρεναλίνη στην Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση	53
4.1 Εισαγωγή	53
4.2 Αδρενεργικοί υποδοχείς. Ταξινόμηση	54
4.3 Αδρεναλίνη	58
4.3.A Κλινικές μελέτες	61
4.3.B Πειραματικές μελέτες	62
Κεφάλαιο 5:	
Έρευνα στην Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση	64
5.1 Βαζοπρεσίνη	64
5.1.A Κλινικές μελέτες	66
5.1.B Πειραματικές μελέτες	67
5.2 Αγγειοδιασταλτικά φάρμακα σε συνδυασμό με αγγειοσυσπαστικά	69
5.2.A Κλινικές μελέτες	70
5.2.B Πειραματικές μελέτες	71
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1. Εισαγωγή	74
2. Υλικό και Μέθοδοι	76
3. Αποτελέσματα	85
4. Συζήτηση	119
5. Συμπεράσματα	127
6. Βιβλιογραφία	129
Περίληψη	147
Abstract	148

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ

Λέκκα Νεκταρία

Πτυχίο Ιατρικής

Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων (αρ.πρωτ.1232 / 22.01.2003)

Άδεια Ασκ. Επαγγέλματος

Α.Π. 393/22-01-2003, Νομαρχιακή
Αυτοδιοίκηση Ιωαννίνων

Τίτλος ειδικότητας Αναισθησιολογίας

2898/30-05-2008, Νομαρχιακή
Αυτοδιοίκηση Ανατολικής Αττικής

Ξένες γλώσσες

Αγγλικά- Γερμανικά
(Low Certif.of Engl. 1996-Zeugnis des
Goethes Inst. Mittel.2004)

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

1. ΩΣ ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΣ (Από 24/03/2003-23/03/2008)

A.

- 1) Άσκηση στο Αναισθησιολογικό Τμήμα του Γενικού Νοσοκομείου Ασκληπιείου Βούλας (2003-2008).
- 2) Τρίμηνη άσκηση στο Αναισθησιολογικό Τμήμα του Νοσοκομείου Παίδων <Αγία Σοφία>.
- 3) Τρίμηνη άσκηση στο αναισθησιολογικό Τμήμα του Γ.Ν.Ν.Θ.Α. <Η Σωτηρία> στη Θωρακοχειρουργική Αναισθησία.
- 4) Τρίμηνη άσκηση στη Μαιευτική και Γυναικολογική Αναισθησία της Α. Κλινικής Αναισθησιολογίας του < Αρεταιείου Νοσοκομείου >, καθώς και συμμετοχή στις εργασίες στην Αναισθησία για Αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις.
- 5) Τρίμηνη εκπαίδευση στο Αναισθησιολογικό Τμήμα και στη Μονάδα Θεραπείας Πόνου του <Γ.Ν. Πατησίων>.
- 6) Εξάμηνη εκπαίδευση ατη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του Π.Γ.Ν. <Ασκληπιείο Βούλας>.
- 7) Τρίμηνη εκπαίδευση στο <Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο> στην Καρδιοαναισθησία.

B. Ως έμμισθη ειδικευόμενη στο Τμήμα Αναισθησιολογίας Γενικού Νοσοκομείου Ασκληπιείου Βούλας από 24/03/2008-30/06/2008 με παράταση, σύμφωνα με την απόφαση 418/24-03-2008 του Δ.Σ του Νοσοκομείου <Ασκληπιείο Βούλας>.

2. ΩΣ ΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΣ

Ως Επικουρική **επιμελήτρια Αναισθησιολογίας** στο Αναισθησιολογικό Τμήμα του Ασκληπιείου Βούλας από 06/08/2008 για 2 έτη, σύμφωνα με την Υπουργ. απόφαση Υ10α/Γ.Π.89469/18.07.2008 και Υ10α/ Γ.Π. 10800/13-9-2009 αντίστοιχα (χορήγηση αναισθησίας σε περιστατικά Γεν. χειρουργικής, Ορθοπαιδικά, Νευροχ/κά, Ωρλ., Ουρολογικά, Πλαστικής χειρουργικής, Αγγειοχειρουργικά & Οδοντιατρικά σε Α.Μ.Ε.Α., εκπαίδευση ειδικευόμενων ιατρών στην αναισθησιολογία, κάλυψη επειγόντων περιστατικών του νοσοκομείου και στα Τ.Ε.Π.

Ως **Αναισθησιολόγος** εργάστηκε στην ιδιωτική κλινική του Mediterraneo Hospital καλύπτοντας εφημερίες της συγκεκριμένης κλινικής στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας της, το έτος 2008.

Ως **επιμελήτρια Αναισθησιολόγος**-«ιατρικός λειτουργός πρώτης τάξης» στο Γενικό Νοσοκομείο Αμμοχώστου Κύπρου (19.4.2011 έως 20.10.2013). (Χορήγηση αναισθησίας σε περιστατικά Γεν. χειρουργικής, Ορθοπαιδικής, Γυναικολογικά και Μαιευτικά, καθώς και κάλυψη του Νοσοκομείου για τα επείγοντα περιστατικά και διακομιδές των βαρέως πασχόντων ασθενών).

Ως **επιμελήτρια Αναισθησιολόγος**, ακολούθως, στο Γενικό Νοσοκομείο Λεμεσού από 21.10.2013 έως σήμερα. (Χορήγηση αναισθησίας σε περιστατικά Γεν. χειρουργικής, Βαριατρικής χειρουργικής, Ορθοπαιδικής χειρ., Μαιευτικά και Γυναικολογικά, Ουρολογικά, Οφθαλμολογικά, Ω.Ρ.Λ, και κάλυψη επειγόντων περιστατικών του νοσοκομείου καθώς και τις διακομιδές των βαρέως πασχόντων ασθενών).

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

1. ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΚΑΙ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ:

1. Axillary brachial plexus block and elbow block for hand and wrist surgery. A comparative study Manoudis A., Gioka M., Anagnostis G., Tsagaris E., **Lekka N.**, Mela A., Kostaki S. XXIII Annual ESRA Congress, Greece 2004 **Free Papers, page 22.**
2. Evaluation of ankle block in surgery of foot deformities associated with rheumatoid arthritis, in patients with chronic disease Manoudis A., Sklika E., Anagnostis G., Vlachou M., **Lekka N.**, Mela A., Kostaki S. 5. EUROPEAN CONGRESS ORTHOPAEDIC ANAESTHESIA AND PAIN, Spain 2005.
3. Anesthesia subaracnoidea con somministrazione di Ropivacaina isobarica (0,5%) nella chirurgia ortopedica di pazienti ad alto rischio. Skarpa N., Flouda L., Lotis C., **Lekka N.**, Jannelli F., Kanna E., Kostaki S 59. Congresso Nazionale SIAARTI, BARI 2005
4. Tolerance of the tourniquet in knee surgery after sciatic-femoral block. Dafni F., **Lekka N.**, Vlachou M., Anagnostis G., Koutsoupaki A., Mela A., Kostaki S XXVI Annual ESRA Congress, SPAIN 2007.

5. A case of paradoxical breathing after upper arm surgery. Dafni F., **Lekka N.**, Kanna E., Panagiotou E., Skarpa N., Volanis E., Koutsoupaki A., Kostaki S. XXVI Annual ESRA Congress, SPAIN 2007.
6. 0,375% ropivacaine versus 0,25% levobupivacaine for nerve blocks at the elbow in high risk patients undergoing hand surgery. Anagnostis G., Skarpa N., Zioga D., **Lekka N.**, Manoudis A., Vlachou M., Kostaki S. XXVI Annual ESRA Congress, SPAIN 2007
7. The efficacy of paravertebral block for open kidney operations
Chalmouki G., **Lekka N.**, Papaspyrou E., Paraskeya E., Kanna E., Anagnostis G., Mela A., Kostaki S.
14. WORLD CONGRESS OF ANAESTHESIOLOGISTS, CAPE TOWN 2008
Regional Anesthesia and Pain Medicine, Vol 33, Issue 5
8. Perioperative pain management in femoral shaft fractures. Continuous femoral nerve block vs systemic pain therapy. Chalmouki G., **Lekka N.**, Lappas T., Paraskeua E., Mela A., Kostaki S. XXVII Annual ESRA Congress, ITALY 2008
9. Factors that influence in anaesthesiologist's decision to cancel elective surgery for the child with an upper respiratory tract infection. A greek experience Evodia E., **Lekka N.**, Noutsos G., Mammi P. PAEDIATRIC ANAESTHESIA, ATHENS 2008.
10. Elbow block: Not just a rescue block – our experience. **Lekka N.**, Lappas T., Manoudis A., Panagopoulou A., Asmatzi C., Kostaki S. XXVIII Annual ESRA Congress, Salzburg-Austria, September 2009.
11. Effect of interscalene brachial plexus block combined with general anaesthesia on pulmonary function variables. Lappas T., **Lekka N.**, Chalmouki G., Spanomanoli A., Mela A. XXVIII Annual ESRA Congress, Salzburg-Austria, September 2009
12. Asphyxial cardiac arrest, resuscitation and neurological outcome in a Landrace/Large-White swine model. Varvarousi G, Xanthos T, Lappas T, **Lekka N**, Goulas S, Dontas I, Perrea D, Stefanadis Ch, Papadimitriou L. Lab Anim 2011 Jul; 45(3): 184-190
13. Levosimendan improves Neurological Outcome in a Swine Model of Asphyxial Cardiac Arrest. Kosmidou ML., Xanthos T., Chalkias A., Levopas P., Varvarousi G., **Lekka N.**, Lappas T., Papadimitriou L., Perrea., Dontas I. Heart Lung Circulation 2015. Mar 17.p. S1443-9506(15).
14. Neurologic Outcome after Asphyxia Cardiac in a juvenile porcine model: Comparison of Epinephrine and Vasopressin, alone or combined with Nitroglycerin. **Lekka N.**, Kolettis T., Varvarousi G., Lappas T., Goulas S., Agrogiannis G., Dontas I., Kouskouni E., Perrea D., Kordalis N., Xanthos T., Papadimitriou L. British Journal of Medicine and Medical Research. . British Journal of Medicine & Medical Research 17(9): 1-14, 2016, Article no.BJMMR.27850.
15. Οδοντιατρική αντιμετώπιση ασθενούς με σύνδρομο Weavers. Μεσσήνη Μ., Κουτσούκος, Μπούρας, **Λέκκα Ν.**, Ζερβού Φ. ΕΤΗΣΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΓΝΑΘΟΠΡΟΣΩΠΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ, ΚΙΑΚΙΣ 2010/ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΣΤΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ (τόμος 67, τεύχος 3).

16. Οδοντιατρική αντιμετώπιση ασθενούς με Φωκομέλια. Ζερβού Φ., Μεσσήνη Μ., Μπούρας, **Λέκκα Ν.**, Σαρρίδου Δ. ΕΤΗΣΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΓΝΑΘΟΠΡΟΣΩΠΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ, ΚΙΛΚΙΣ 2010/ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΣΤΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ΄ (τόμος 67, τεύχος 3).

2. ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ :

1. Νευρικός αποκλεισμός στην περιοχή της ποδοκνημικής, στη χειρουργική του άκρου ποδός σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Μανούδης Α., Δαφνή Φ., Λάμπας Θ., Παναγιώτου Ε., **Λέκκα Ν.**, Μελά Α., Κωστάκη Σ. 7. ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΠΕΡΙΟΧΙΚΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ, ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΠΟΝΟΥ ΚΑΙ ΠΑΡΗΓΟΡΗΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ, ΛΟΥΤΡΑΚΙ 2005
2. Επίδραση της διεγχειρητικής χορήγησης ρεμιφεντανίλης στο QT διάστημα και το καρδιαγγειακό σύστημα. Σκάρπα Ν., Κέντρου Α., Φλούδα Α., Λώτης Χ., Δαφνή Φ., Παίσογλου Α., **Λέκκα Ν.**, Κωστάκη Σ. 10. ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ, ΑΘΗΝΑ 2005.
3. Ολική ενδοφλέβια αναισθησία με μικρές δόσεις ρεμιφεντανίλης ή φεντανύλης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μείζονες επεμβάσεις γενικής χειρουργικής. Σκαρπα Ν., Φλούδα Α., Λώτης Χ., Παναγιώτου Ε., Δαφνή Φ., **Λέκκα Ν.**, Κωστάκη Σ. ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ & INTERNATIONAL SYMPOSIUM ΕΛΛΗΝΙΚΟΥ ΚΟΛΛΕΓΙΟΥ ΧΕΙΡΟΥΡΓΩΝ, ΑΘΗΝΑ 2006.
4. Μετεγχειρητική αναλγησία με διήθηση ροπιβακαίνης του χειρουργικού τραύματος σε παχύσαρκους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις χολοκυστεκτομής. Σκαρπα Ν., Λώτης Χ., Φλούδα Α., Δαφνή Φ., **Λέκκα Ν.**, Βλάχου Μ., Κωστάκη Σ. 10 ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ & INTERNATIONAL SYMPOSIUM ΕΛΛΗΝΙΚΟΥ ΚΟΛΛΕΓΙΟΥ ΧΕΙΡΟΥΡΓΩΝ, ΑΘΗΝΑ 2006.
5. Θεραπεία μετεγχειρητικού ρίγους με πεθιδίνη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις οσφυϊκής σπονδυλοδεσίας. Κωνσταντόπουλος Κ., Κάννα Κωνσταντόπουλος Γ., Δημογέροντας Γ., Μουστάκα Α., Ζιώγα Δ., **Λέκκα Ν.** 20 ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ, ΧΑΛΚΙΔΙΚΗ 2006
6. Χορήγηση πεθιδίνης σε συνδιασμό με παρεκοξίμπη σε οσφυϊκές σπονδυλοδεσίες Κωνσταντόπουλος Κ., Μουστάκα Α., Μανούδης Α., Κάννα Ε., Δαφνή Φ., **Λέκκα Ν.**, Βλάχου Μ., Κωστάκη Σ. 21 ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ, ΡΟΔΟΣ 2007
7. Η ένυδρος χλωράλη ως τεχνική καταστολής για διαγνωστικές εξετάσεις στο χώρο του μαγνητικού τομογράφου **Λέκκα Ν.**, Δαφνή Φ., Βλάχου Μ., Σαλβάρη Α., Νούτσος Γ., Μαμμή Γ. 3. ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ, ΠΟΡΤΟ ΧΕΛΙ 2006
8. Αναισθησία με προποφόλη/ρεμιφεντανίλη ή σεβοφλουράνιο/ρεμιφεντανίλη καθοδηγούμενη από B.I.S. monitoring στις επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης Σκάρπα Ν., Παναγιώτου Ε., Κέντρου Α., **Λέκκα Ν.**, Αναγνώστης Γ., Κωστάκη Σ. 17ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΑΘΗΝΑ 2007.

9. Αγγείιτις με προσβολή νεφρών και πνευμόνων και λοίμωξη από TRICHOSPORON BEIGELI ΑΣΑΗΠ Σαμαράς Χ., Νικολαΐδου Ι., Ράλλης Μ., Γόγαλη Χ., **Λέκκα Ν.**, Αναστασάκης Α.
11ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ, ΑΘΗΝΑ 2007
10. Συγκριτική μελέτη της υπαραχνοειδούς χορήγησης ισοβαρούς ροπιβακαΐνης 0,5% και ισοβαρούς λεβοβουπιβακαΐνης 0,5% για διουρηθρικές επεμβάσεις. Σκάρπα Ν., Σαρρίδου Δ., Μακρής Α., Παναγοπούλου Α., Παρασκευά Ε., **Λέκκα Ν.**, Σπανομανώλη Α., Στυλιανίδου Μ., Κωστάκη Σ. 10ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΠΕΡΙΟΧΙΚΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ, ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΠΟΝΟΥ ΚΑΙ ΠΑΡΗΓΟΡΗΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ, ΚΥΠΡΟΣ 2008.
11. Η διεγχειρητική αιμοαραίωση με κρυσταλλοειδή και κολλοειδή ως μέσο αντιμετώπισης της αιμορραγίας κατά την ολική απθροπλαστική γόνατος υπό ραχιαία αναισθησία. Σαρρίδου Γ., Ζουρδός Ι., Σκάρπα Ν., **Λέκκα Ν.**, Κάννα, Βλάχου, Ματάλα, Σπανομανώλη, Κωστάκη. 10.ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΠΕΡΙΟΧΙΚΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ, ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΠΟΝΟΥ ΚΑΙ ΠΑΡΗΓΟΡΗΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ, ΚΥΠΡΟΣ 2008.
12. Η χρήση της περιοχικής αναισθησίας σε σύγκριση με τη γενική αναισθησία σε ένα μεγάλο ορθοπεδικό νοσοκομείο. Χαλμούκη Γ., Σαρρίδου Δ., Λάμπας Θ., Τσώνη Ε., **Λέκκα Ν.**, Μουστάκα Α., Μελά Α. 18ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΡΟΔΟΣ 2009
13. LASER Προστατεκτομή και σύνδρομο απορρόφησης-σύγκριση με την κλασική διουρηθρική προστατεκτομή **Λέκκα Ν.**, Χαλμούκη Γ., Λάμπας Θ., Τσιριγώτης Α., Βολάνης Ε., Κωστάκη. 18. ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΡΟΔΟΣ 2009.
14. Χρήση της λαρυγγικής μάσκας με αυτόματη αναπνοή του ασθενούς σε επεμβάσεις Άκρας χειρός Μουστάκα Α., Κωνσταντόπουλος Κ., **Λέκκα Ν.**, Σαρρίδου Δ., Τασώνη Ε., Φλίνδρας Δ., Ροζάκης Δ., Κωστάκη Σ. 18. ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΡΟΔΟΣ 2009.
15. Αντιμετώπιση εκκολπωμάτων γυναικείας ουρήθρας. Αναφορά επί δύο Περιπτώσεων. Βολάνης Δ., Φιλίππου Π., Πλουμίδης Α., Καρδάκος Ι., Καρυώτης Ν., **Λέκκα Ν.**, Δελακάς Δ. 3η ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΣΥΝΑΝΤΗΣΗ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΟΥΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ.
16. Εμπειρία από την αντιμετώπιση της Κ.Υ.Π. με το Κ.Τ.Ρ. Laser 80w, σε άτομα υψηλού κινδύνου. Φιλίππου Ε., Βολάνης Δ., Πλουμίδης Α., Καρυώτης Ε., Σεραφετινίδης Ε., **Λέκκα Ν.**, Δελακάς Δ. ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ-ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ, 17/06/2009.
17. Είναι εφικτή η εφαρμογή λιθτριψίας σε λίθους άνω τριτημορίου με περιοχική αναισθησία σε ασθενείς υψηλού κινδύνου; Γ.Παπαδόπουλος, Α.Πλουμίδης, **Ν.Λέκκα**, Ι.Καρυώτης, Ε.Σεραφετινίδης, Παυλάκης Φιλίππου, Δ.Δελακάς ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ 2010, ΛΕΜΕΣΟΣ.
18. Ομιλήτρια σε Ορθοπεδική Ημερίδα στο Γ.Ν.Ασκληπιείου Βούλας με θέμα: Ορθοπεδική Αναισθησία και Αντιπηκτικά(2010).

19. Αποκλεισμός του κνημιαίου και του περνιαίου νεύρου για επεμβάσεις άκρου ποδός και ποδοκνημικής. **Λέκκα Ν.**, Κορδαλής Ν., Μανουλίδου Ρ. 22^ο Παγκύπριο Ορθοπαιδικό Συνέδριο, Λευκωσία 2012.
20. 3^ο Πολυθεματικό Συνέδριο Γενικού Νοσοκομείου Λεμεσού 26-27/09/2014 Ομιλήτρια με θέμα: Οξύς μετεγχειρητικός πόνος. Αντιμετώπιση.
21. 5^ο Πολυθεματικό Συνέδριο Γενικού Νοσοκομείου Λεμεσού 21-22/10/2016. Ομιλήτρια με θέμα: Αναισθησία στην τρίτη ηλικία.

3. ΜΕΛΟΣ ΤΩΝ ΕΞΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ

- α. Ελληνικής Αναισθησιολογικής Εταιρείας
- β. Αναισθησιολογικής Εταιρείας Κύπρου
- γ. Κυπριακού Συμβουλίου Αναζωογόνησης (ΚΥ.ΣΑΝ)
- γ. E.S.R.A. (THE EUROPEAN SOCIETY OF REGIONAL ANAESTHESIA)
- δ. E.S.A. (EUROPEAN SOCIETY OF ANAESTHESIOLOGY)
- ε. Εταιρεία Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής Βορείου Ελλάδος

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

A. ΩΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΟΜΕΝΗ

A1. Μετεκπαίδευση-Μεταπτυχιακό: Στο 12^ο Μετεκπαιδευτικό Πρόγραμμα Επείγουσας Προνοσοκομειακής Ιατρικής του Ε.Κ.Α.Β, Αθήνα, 2006 -2007

A2. Μετεκπαίδευση: Ενεργή άσκηση στις εργασίες του ιατρείου πόνου στο Αρεταίειο Νοσοκομείο από 18/10/2010- 3/2/2011.

A3. Συμμετοχή ως εκπαιδευόμενη στα παρακάτω διεθνή σεμινάρια με πρακτική άσκηση

- A. ADVANCED TRAUMA LIFE SUPPORT COURSE **ATLS**, MAY 2003, ATHENS
- B. CERTIFICATE OF ADVANCED LIFE SUPPORT COURSE, ON 20-22 MAY 2005, THESSALONIKI, EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL (**ALS**)
- C. ADVANCED LIFE SUPPORT GROUP, certificate number 26694, (**APLS**), NOVEMBER 2005, ATHENS
- D. 1^ο**F.E.E.A.** (FOUNDATION EUROPEENNE D' ENSEIGNEMENT EN ANESTHESIOLOGIE), THESSALONIKI, NOVEMBER 2006
- E. ADVANCED TRAUMA LIFE SUPPORT COURSE **ATLS**, MARCH 2007, ATHENS
- F. 2^ο **F.E.E.A.**, THESSALONIKI, FEBRUARY 2008
- G. 17^ο **REPETITORIUM REGIONAL ANESTHESIE UND ANATOMIE** (DEUTSCHE AKADEMIE FUR ANESTHESIOLOGISCHE FORTBILDUNG), 7-8 MARCH 2008, UNI OF MAINZ, GERMANY
- H. **TEE (Transesophageal Echocardiography)** IN DER ANESTHESIE UND INTENSIVMEDIZIN, TEIL 1+2 VOM 06.10.BIS 10.10.2008 IN ERLANGEN (DGAI), GERMANY
- I. 3^ο **F.E.E.A.**, THESSALONIKI, FEBRUARY 2009
- K. **Ultrasound guided Regional Anaesthesia**, Hitchin, 6-7 July 2009.
- L. 4^ο **F.E.E.A.**, THESSALONIKI NOVEMBER 2009.

- M. **ADVANCED CARDIAC LIFE SUPPORT, ACLS**, Δεκέμβριος 2009, Αθήνα.
 N. **ESRA CADAVER WORKSHOP, NEURAL BLOCKADES, AUSTRIA** 2010
 O. **5^ο CEEA** (Committee for European Education in Anaesthesiology), Θεσ/κη 2010.
 P. **6^ο CEEA**, Ειδική Αναισθησία και αναισθησία σε διάφορες επεμβάσεις. Θεσ/κη 2015.

R. **Ευρωπαϊκό πτυχίο Αναισθησιολογίας (CEEΑ)**. Θεσ/κη, 7 Νοεμβρίου 2015.

A4. Συμμετοχή ως εκπαιδευόμενη στα παρακάτω ελληνικά σεμινάρια, φροντιστηριακά μαθήματα, κλινικά φροντιστήρια με πρακτική άσκηση

- A. Παρακολούθηση διετούς Προγράμματος της Ιατρικής Σχολής Ιωαννίνων ‘Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας και Επείγουσας Ιατρικής’, 2002-2003.
 B. ‘Βασική και Εξειδικευμένη ΚΑΑ/BLS’, Αθήνα, Οκτώβριος 2003.
 Γ. Κλινικό Φροντιστήριο ‘ΔΙΟΙΣΟΦΑΓΕΙΟΣ ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑ’, Αθήνα 2005.
 Δ. Κλινικό Φροντιστήριο ‘ΙΝΟΠΤΙΚΗ ΔΙΑΣΩΛΗΝΩΣΗ – ΕΚΛΕΚΤΙΚΗ ΔΙΑΣΩΛΗΝΩΣΗ ΕΝΟΣ ΒΡΟΓΧΟΥ’, Αθήνα, Φεβρουάριος 2005.
 Ε. Κλινικό Φροντιστήριο ‘Μηχάνημα Αναισθησίας’, Αθήνα, 2007.
 ΣΤ. Διήμερο-σεμινάριο-άσκηση ‘Περιεγχειρητικής Διοισοφαγείου Υπερηχοκαρδιογραφίας’, Αθήνα 2007.
 Η. Κλινικό Φροντιστήριο 4^ο Επιστημονικού Σεμιναρίου Ορθοπαιδικής Αναισθησίας, Αθήνα, Μάρτιος 2009.
 Θ. Κλινικό Φροντιστήριο ‘ΧΡΗΣΗ ΥΠΕΡΗΧΩΝ ΣΕ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥΣ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥΣ ΑΝΩ ΚΑΙ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ’, ΡΟΔΟΣ 2009.
 Ι. Παρακολούθηση εργασιών του Αναισθησιολογικού Τμήματος στον Υπέρηχο για Περιφερικά Νεύρα με πρακτική άσκηση, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, 1-8 Απριλίου 2009.
 Κ. Εκπαιδευτικό Σεμινάριο «ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΙ ΝΕΥΡΙΚΟΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΙ», Αθήνα, 18 – 22. Μάιος 2009.
 Λ. Παρακολούθηση εκπαιδευτικού προγράμματος 30 ωρών επαγγελματικής κατάρτισης για εκμάθηση των: Windows XP, Word XP, Excel XP, Power Point XP, Internet και Στατιστική ανάλυση και Αξιοποίηση δεδομένων, Αθήνα, Ιούνιος 2005.
 Μ. Εφαρμοσμένο σεμινάριο περιοχικής αναισθησίας- ESRA HELLAS, κύκλος 2010-2011.
 Ν. Κλινικό φροντιστήριο ‘περιοχική αναισθησία- νευρικοί αποκλεισμοί κορμού, περιοχική αναισθησία- νευρικοί αποκλεισμοί κ. άκρου. 15-18 Σεπτεμβρίου, Συνέδριο Αναισθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας. Θεσσαλονίκη 2016.

A5. Παρακολούθηση συνεδρίων, ημερίδων, συμποσίων με ή χωρίς

Ανακοίνωση: Διεθνή και Ελληνικά (1999-2016)

ΔΙΕΘΝΗ: 14 συνέδρια, ΕΛΛΗΝΙΚΑ: 62 συνέδρια και σεμινάρια.

B. ΩΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΡΙΑ

1. Ως ειδικευμένη Επικουρική Αναισθησιολόγος συνέβαλα ενεργά στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα του Αναισθησιολογικού Τμήματος για το έτος 2008-2010 (πιστοποιητικό Διευθύντριας).
2. Ως ειδικευμένη Επικουρική Αναισθησιολόγος συνέβαλα στην εκμάθηση των ειδικευομένων στην εφαρμογή της γενικής αναισθησίας, στην περιοχική αναισθησία και στην αντιμετώπιση των επειγόντων περιστατικών κατά τη διάρκεια των εφημεριών (πιστοποιητικό Διευθύντριας).
3. Έλαβα μέρος ως εκπαιδύτρια Αναισθησιολόγος στην υλοποίηση του Μετεκπαιδευτικού Προγράμματος της Ελληνικής Αναισθησιολογικής Εταιρείας και του Εργαστηρίου Ανατομικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, στο σεμινάριο με θέμα ‘ ΠΕΡΙΟΧΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ’, 21-22 Φεβρουαρίου 2009.
4. Με την άδεια πειραματισμού που μου χορηγήθηκε από τη Δ/ση Κτηνιατρικής της Νομαρχίας Αθηνών για 2 συνεχόμενα έτη(2008-2009), συμμετείχα σε πειραματικά πρωτόκολλα στο Εργ. Πειραμ. Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας του Πανεπιστημίου, όπως ενεργό συμμετοχή στη διενέργεια των πειραμάτων της διδακτορικής διατριβής της δρ. Βαρβαρούση Γιολάντας.
5. Επίσης συμμετείχα στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα του Α΄ Χειρουργικού Τμήματος του 2008- 2009, με τις εξής ομιλίες : Προεγχειρητική εκτίμηση Ασθενούς και Προεγχειρητικός έλεγχος και μετεγχειρητική παρακολούθηση ουρολογικών ασθενών.
6. Συμμετείχα ως εκπαιδύτρια στο πρακτικό μέρος στο κλινικό φροντιστήριο με θέμα: Τεχνικές Περιοχικής Αναλγησίας, στην ημερίδα της Ελλ.Αναισθησιολογικής Εταιρείας και της Επείγουσας Ιατρικής, Τρίκαλα, Δεκέμβριος 2009.
7. Ως ειδικευμένη Επικουρική Αναισθησιολόγος συμμετείχα ως ομιλήτρια στα μαθήματα της Α΄ Αναισθησιολογικής Κλινικής στο Αρεταίειο Νοσοκομείο με τις εξής ομιλίες : Aneurysmal subarachnoid haemorrhage and the anaesthetist και Carotid endarterectomy.
8. Συμμετείχα στην οργανωτική επιτροπή της ημερίδος της Αναισθησιολογικής Εταιρείας Κύπρου (Λεμεσός 2016) ως παρουσιάστρια του προγράμματος και των ομιλητών.
8. Ομιλήτρια στο εκπαιδευτικό μηνιαίο πρόγραμμα του Ιατρικού Συλλόγου Λεμεσού με θέμα: Η Ιστορία της Αναισθησιολογίας. Λεμεσός, 17 Μαΐου 2016.

Ευχαριστίες

Η εκπόνηση της παρούσης διατριβής επιτεύχθηκε με τη συμβολή καταξιωμένων καθηγητών καθώς και εξαιρετικών επιστημόνων, όπου όλοι τους με κοινό όραμα την πρόοδο και με τις πολύτιμες γνώσεις τους συνέβαλαν στη διεύρυνση του ορίζοντα της επιστήμης.

Θα ήθελα λοιπόν, πρωτίστως να ευχαριστήσω πολύ την επιβλέπουσα της παρούσης διατριβής, Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας κ. Λίλα Παπαδημητρίου, η οποία αποτελεί πρότυπο επιστήμονος και συνετέλεσε τα μέγιστα, ως ακούραστη οδηγός, στην ολοκλήρωση της πορείας μου αυτής.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα άλλα δύο μέλη της τριμελούς επιτροπής μου, την Καθηγήτρια κ. Ισμήνη Δοντά για την καθοδήγησή της στο χειρισμό του πειραματικού μοντέλου, την ενθάρρυνση στις δύσκολες στιγμές και τη συμβολή της στη συγγραφή και ολοκλήρωση της διατριβής μου καθώς και την Καθηγήτρια και διευθύντρια του Εργαστηρίου Βιοπαθολογίας της Πανεπιστημιακής κλινικής του Αρεταιείου Νοσοκομείου Αθηνών κ. Ευαγγελία Κουσκούνη για την στήριξη και συμπαράστασή της σε όλη τη διαδρομή.

Ιδιαίτερα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή του Πανεπιστημίου Κύπρου κ. Θοδωρή Ξάνθο, «μύστη» της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης, για την εμπνευσμένη και εγκάρδια βοήθειά του σε κάθε φάση της διατριβής μου, χωρίς τη συμβολή του οποίου η ολοκλήρωση της θα ήταν δύσκολη.

Επιπλέον, ευχαριστώ πολύ την Καθηγήτρια και διευθύντρια του 1^{ου} Εργαστηρίου Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας του Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, στις εγκαταστάσεις του οποίου εκπονήθηκε η διατριβή μου, κ. Δέσποινα Περρέα.

Ακόμη, ένα μεγάλο ευχαριστώ στους συναδέλφους Αναισθησιολόγους κ. Γιολάντα Βαρβαρούση και κ. Λάππα Θεόδωρο για την άριστη συνεργασία τους και βοήθειά τους, στον Αγγειοχειρουργό κ. Σωτήρη Γούλα για την όλη βοήθεια του στη διεξαγωγή των πειραμάτων μου, στον Παθολογοανατόμο κ. Αγρογιάννη Γεώργιο για την πολύτιμη καθοδήγησή του στο σχεδιασμό και την όλη διαχείριση των νεκροτομικών ιστών των πειραματοζώων μου, στον Κτηνίατρο κ. Παύλο Λελόβα για την όλη συμβολή του, καθώς και στο άξιο προσωπικό του εργαστηρίου «N. Χρηστέας», για τη ανεκτίμητη βοήθειά τους στη διεξαγωγή των πειραμάτων. Επιπρόσθετα, θα ήθελα να ευχαριστήσω την

Αναισθησιολόγο και φίλη κ. Ελένη Κουδουνά για την καθοδήγησή της στο χώρο της έρευνας.

Τέλος, θα ήταν παράλειψη μου να μην ευχαριστήσω εκ καρδίας τον Καθηγητή Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Θεόφιλο Κωλέτη και το σύζυγό μου Νικόλαο Κορδαλή, ορθοπαιδικό χειρουργό, για την ενθάρρυνση τους στην τελική δύσκολη φάση της επεξεργασίας των δεδομένων και της συγγραφής, αλλά και όλη την οικογένειά μου για την ανοχή και στήριξή τους.

Πρόλογος

Η Καρδιακή Ανακοπή (ΚΑ) μετά από ασφυξία έχει διαφορετική αιτιολογία ανάλογα με την ηλικία του θύματος και τον εντοπισμό της απόφραξης του αεραγωγού.

Η καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση (ΚΑΑ) εφαρμόζεται σε όλους τους τύπους της ανακοπής και σκοπό έχει να αποκαταστήσει τη μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς, την επαναφορά του πάσχοντος στη ζωή και τη βαθμιαία αποκατάσταση των βλαβών του, ώστε να επανενταχθεί στο κοινωνικό σύνολο.

Η αδρεναλίνη αποτελεί το φάρμακο επιλογής στην καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση, παρά τις ανεπιθύμητες πολλές φορές δράσεις της. Τα αποτελέσματα όμως της χρήσης της, όσον αφορά την νευρολογική έκβαση είναι αμφιλεγόμενα. Για το λόγο αυτό, γίνονται συνεχείς έρευνες για την αναζήτηση άλλων φαρμάκων ή συνδυασμούς φαρμάκων που θα μπορούσαν να αντικαταστήσουν την αδρεναλίνη, ή να αποφευχθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειές της, προκειμένου να βελτιωθούν τα ποσοστά ανάκτησης της αυτόματης κυκλοφορίας και της νευρολογικής έκβασης.

Στόχος της παρούσας ερευνητικής μελέτης είναι να διερευνήσει εάν η βαζοπρεσίνη ή ο συνδυασμός της με τη νιτρογλυκερίνη στην καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση χοίρειων πειραματοζώων, δύναται να αυξήσει το ποσοστό ανάνηψής τους και να βελτιώσει την νευρολογική τους έκβαση μετά από 24ωρη επιβίωση, σε σύγκριση με την αδρεναλίνη, μετά από ΚΑ ασφυκτικής αιτιολογίας.

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1: Καρδιοαναπνευστική Ανακοπή

1.1 Ορισμός και κλινικά σημεία

Ως καρδιοαναπνευστική ανακοπή (ΚΑ)¹ ορίζεται η ξαφνική και απρόβλεπτη ανεπάρκεια της κυκλοφορίας ή της αναπνοής ή και των δύο, με αποτέλεσμα την ανεπαρκή παροχή οξυγονωμένου αίματος στα κύτταρα και στα ζωτικά όργανα.

Έχει μεγάλη σημασία να αναγνωρισθεί και να καθορισθεί η κλινική εικόνα της ΚΑ, ώστε να γίνεται διαφορική διάγνωση της ΚΑ από άλλες κλινικές καταστάσεις που απαιτούν διαφορετική αντιμετώπιση.

Τα κύρια κλινικά σημεία¹ της καρδιοαναπνευστικής ανακοπής είναι:

η απουσία σφυγμού στα μεγάλα αγγεία, η απώλεια της συνείδησης, η διακοπή του αυτόματου αερισμού, η απουσία καρδιακών τόνων και η διαστολή της κόρης των οφθαλμών.

Η απουσία σφυγμού στα μεγάλα αγγεία ελέγχεται με την ψηλάφηση στις μηριαίες και στις καρωτίδες. Η αιφνίδια διακοπή της λειτουργίας της καρδιακής αντλίας οδηγεί στην άμεση διακοπή του σφυγμικού κύματος.

Η απώλεια της συνείδησης επέρχεται μερικά δευτερόλεπτα μετά την ανακοπή (10-20 sec). Διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνεται και από άλλες καταστάσεις με αυτό το κλινικό σημείο, όπως είναι η επιληψία, η τοξική δόση φαρμάκων-ουσιών, η

υπογλυκαιμία, μεταβολικές διαταραχές και το εγκεφαλικό κώμα γενικότερα.

Η διακοπή του αυτόματου αερισμού επέρχεται 15-30 δευτερόλεπτα μετά την ανακοπή και προϋποθέτει τη διατήρηση ανοιχτού του ανώτερου αεραγωγού του θύματος.

Η απουσία καρδιακών τόνων προϋποθέτει τα απαιτούμενα ιατρικά μέσα π.χ. στηθοσκόπιο και ανανήπτη εξειδικευμένο στην ακρόαση, καθώς και τις κατάλληλες εξωτερικές συνθήκες (π.χ. ήσυχο περιβάλλον).

Η διαστολή της κόρης του οφθαλμού και η κατάργηση του φωτοκινητικού αντανακλαστικού της κόρης διαπιστώνεται συνήθως 60-90 δευτερόλεπτα μετά την ανακοπή. Σε ορισμένους, όμως, ασθενείς οι κόρες δε διαστέλλονται είτε λόγω τοπικών παραγόντων (φάρμακα, προηγηθείσες επεμβάσεις), είτε λόγω της συστηματικής δράση ουσιών και φαρμάκων.

1.2 Ταξινόμηση των αιτιών της ανακοπής

Τα αίτια της ΚΑ διακρίνονται σε αναπνευστικά και σε καρδιακά-αιμοδυναμικά¹.

Αναπνευστικά αίτια

α. Ανεπάρκεια στο κεντρικό νευρικό σύστημα και ειδικότερα στο αναπνευστικό κέντρο του προμήκους. Πολλά αίτια μπορούν να προκαλέσουν καταστολή της δραστηριότητας του οδηγώντας σε άπνοια. Συχνότερα αίτια αποτελούν: τραύματα εγκεφάλου, όγκοι-φλεγμονές-αιμορραγίες-ισχαιμία στην περιοχή του στελέχους, επιληψία, φάρμακα, ουσίες, αλκοόλ, νευροτοξίνες, μεταβολικές διαταραχές και βλάβες του

νωτιαίου μυελού πάνω από το επίπεδο του 4^{ου} αυχενικού νευροτομίου.

β. Ανεπάρκεια στο περιφερικό νευρικό σύστημα λόγω διάφορων νοσημάτων, όπως η πολιομυελίτιδα και ο τέτανος, καθώς και αμφοτερόπλευρες βλάβες των φρενικών νεύρων.

γ. Ανεπάρκεια στη νευρομυϊκή σύναψη όταν καταργείται από εξωγενή παράγοντα η λειτουργικότητά της (χρήση μυοχαλαρωτικών φαρμάκων, αλλαντίαση) και σε νοσήματα, όπως η μυσσθένεια Gravis.

δ. Ανεπάρκεια στην αναπνευστική αντλία η οποία προκαλείται από νοσήματα που καταστρέφουν την αρχιτεκτονική δομή του θωρακικού κλωβού ή από δυσλειτουργία των αναπνευστικών μυών. Η λειτουργικότητά της βλάπτεται για παράδειγμα σε κακώσεις του θώρακα, στον πνευμοθώρακα και σε ηλεκτρολυτικές διαταραχές .

ε. Ανεπάρκεια στο παρέγχυμα του πνεύμονα όταν υπάρχουν διαταραχές που οδηγούν σε σοβαρή υποξαιμία, όπως μεγάλη διαταραχή της σχέσεις αερισμού αιμάτωσης (πνευμονία, πνευμονική εμβολή), χρόνια νοσήματα του πνεύμονα (π.χ. εμφύσημα) ή και εισπνοή μίγματος αέρα χαμηλής περιεκτικότητας σε οξυγόνο.

στ. Ανεπάρκεια λόγω απόφραξης στον ανώτερο ή στον κατώτερο αεραγωγό. Τα συχνότερα αίτια απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού στους ενήλικες είναι η απώλεια του τόνου των μυών της γλώσσας, του φάρυγγα, της γλώσσας, και του λάρυγγα. Άλλες αιτίες απόφραξης είναι ξένα σώματα, όγκοι και το οίδημα λάρυγγα. Στα παιδιά η συχνότερη αιτία απόφραξης ανώτερου αεραγωγού είναι τα ξένα σώματα, η επιγλωττίτιδα και η οξεία λαρυγγίτιδα.

Για τον κατώτερο αεραγωγό το συχνότερο αίτιο απόφραξης στα παιδιά είναι τα ξένα σώματα , ενώ στους ενηλίκους η κρίση βρογχικού άσθματος.

Καρδιακά και αιμοδυναμικά αίτια

Όλες οι καταστάσεις και τα νοσήματα που οδηγούν τον ασθενή σε καταπληξία (shock) δυνατόν να προκαλέσουν καρδιοαναπνευστική ανακοπή (π.χ. υπογκαιμία, αναφυλακτικό shock). Στα αμιγώς καρδιακά αίτια συμπεριλαμβάνονται καταστάσεις που δημιουργούν προβλήματα στον καρδιακό ρυθμό ή και στη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου. Το έμφραγμα μυοκαρδίου, οι αρρυθμίες, η ηλεκτροπληξία, οι διαταραχές ηλεκτρολυτών και ο καρδιακός επιπωματισμός είναι μερικές από τις καταστάσεις αυτές.

Τέλος, ΚΑ μπορεί να προκληθεί αντανακλαστικά, λόγω ερεθισμού του πνευμονογαστρικού π.χ. κατά την διάρκεια της διασωλήνωσης της τραχείας ή της διαστολής των σφιγκτήρων.

1.3 Ιστορική αναδρομή

Στην ελληνική μυθολογία η έννοια της επιστροφής στη ζωή από τον Άδη αποτελούσε ακτίνα ελπίδος για την ίδια τη ζωή. Οι θεοί κατέβαιναν ευκολότερα στον Άδη, όπως ο Διόνυσος, ενώ για τους θνητούς η πιο γνωστή κατάβαση στον Άδη είναι του Ηρακλή ο οποίος χρησιμοποίησε για την κάθοδο του το στόμιο του Ταινάρου και για την άνοδο του το στόμιο της Ερμιόνης².

Η πρώτη ιστορικά αποδεδειγμένη επιτυχής καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση αναφέρεται στη Βίβλο, όταν ο προφήτης

Ελισσαίος ξανάδωσε στο αγόρι της Σουλαμίτιδας τη ζωή με την εμφύσηση αέρα³.

Τον 16^ο αιώνα ο Παράκελσος επαναφέρει στη ζωή άρρωστο εμφυσώντας αέρα στους πνεύμονες με τη χρήση φυσητήρων σωλήνων. Αργότερα, το 1555 μ.Χ. ο Vesalius επιδεικνύει τραχειοτομή σε ζώα και αερισμό με τη βοήθεια ενός καλαμιού, ενώ αναφέρει ότι η εμφύσηση θα πρέπει να γίνεται ανά τακτά διαστήματα. Το 1788 ο C. Kite δημοσιεύει την πρώτη συσκευή απινίδωσης κατά τη διάρκεια ανάνηψης από ξαφνικό θάνατο².

Το 1792 χρησιμοποιείται ο πρώτος αργυρός ενδοτραχειακός σωλήνας και μέχρι το 1859 καθιερώνεται ως η ασφαλέστερη μέθοδος αερισμού για αναζωογόνηση².

Το 1950 ο P. Safar δημοσίευσε την πρώτη συστηματική μελέτη για την αναπνευστική αναζωογόνηση, ενώ οι Jude και Kouwenhoven προώθησαν την καρδιακή αναζωογόνηση το 1960, όπου αποδείχτηκε η αποτελεσματικότητα των θωρακικών συμπίεσεων (ΘΣ) και η απινίδωση. Το 1970 η σύγκλιση των δύο (ΘΑ+απινιδισμού) γέννησε την καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση (CPR). Στις αρχές της δεκαετίας του 60 ιδρύθηκε η Επιτροπή Καρδιοπνευμονικής Αναζωογόνησης της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας³.

1.4 Παθοφυσιολογικές επιδράσεις της καρδιακής ανακοπής στο εγκεφαλικό κύτταρο

Οι βιοχημικές μεταβολές στον εγκέφαλο μετά την ΚΑ αρχίζουν τα πρώτα 10 δευτερόλεπτα με τη διαταραχή του παρεχόμενου O₂ στα εγκεφαλικά κύτταρα. Μετά τα 2-3 λεπτά εξαντλούνται οι αποθήκες γλυκογόνου και γλυκόζης και στα 5 λεπτά

παρατηρείται πλήρη εξάντληση των αποθεμάτων ενέργειας στο κύτταρο^{4,5,6}. Στη συνέχεια ο μεταβολισμός εξελίσσεται αναεροβίως με παραγωγή γαλακτικού οξέος και κατάργηση της αντλίας Na^+ με αποτέλεσμα αύξηση του ενδοκυττάρου Na^+ και Ca^{++} και του εξωκυττάρου K^+ . Απότοκο όλων αυτών είναι το κυτταρικό οίδημα, η ιστική οξέωση, η λύση των φωσφολιπιδίων στις κυτταρικές μεμβράνες, η παραγωγή ελεύθερων λιπιδίων ριζών καθώς και του αραχιδονικού οξέως και η μειωμένη δυνατότητα μετατροπής της ξανθινοδε-υδρογενάσης σε οξυγενάση της ξανθίνης⁷. Η ξανθίνη είναι απαραίτητη για την αδρανοποίηση των ελευθέρων ριζών οξυγόνου, ενώ η μειωμένη παραγωγή της οδηγεί σε αύξηση των $[\text{O}_2]^-$, όταν επαναιματώνεται το κύτταρο. Κάτω από συνθήκες οξέωσης καταργούνται όλοι οι μηχανισμοί αυτορρύθμισης της εγκεφαλικής αιματικής ροής (νευρογενείς, μυογενείς, μεταβολικοί) και η εγκεφαλική αιματική ροή ρυθμίζεται από την εξίσωση : πίεση άρδευσης στον εγκέφαλο = μέση αρτηριακή πίεση - ενδοκράνιος πίεση⁸. Συμπερασματικά, η επίδραση της ανοξίας στο εγκεφαλικό κύτταρο εκφράζεται με την αύξηση του κυτταρικού οιδήματος και την εγκατάσταση ιστικής οξέωσης. Κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης των ιστών και της επανοξυγόνωσης των κυττάρων υπάρχει αθρόα αύξηση της παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου, ριζών $[\text{OH}^-]$ και ελεύθερων λιπαρών ριζών, οι οποίες διασπούν μεμβράνες και κολλαγόνο και επιδεινώνουν την κυκλοφορία. Επιπλέον, η επανοξυγόνωση του κυττάρου προκαλεί παραγωγή τριφωσφορικής αδενοσίνης που έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση ασβεστίου στα μιτοχόνδρια και τελικώς την καταστροφή τους⁹.

1.5 Επιδημιολογικά στοιχεία ΚΑ σε ενήλικες και παιδιά

Στο γενικό πληθυσμό, η επίπτωση της ΚΑ αυξάνει παράλληλα με την ηλικία και με την εμφάνιση της ΣΝ. Έτσι ο κίνδυνος είναι για άτομα κάτω των 30 ετών είναι μόλις 1 θάνατος ανά 100.000 άτομα ανά έτος, από ό,τι σε άτομα άνω των 35 (1 θάνατος ανά 1000 άτομα ανά έτος)¹⁰.

Στην Ευρώπη, το 40% όλων των θανάτων σε άτομα ηλικίας κάτω των 75 ετών οφείλονται σε καρδιαγγειακές παθήσεις¹¹. Κύριες αιτίες ΚΑ μη καρδιακής αιτιολογίας στους ενήλικες (1/3 των περιπτώσεων ΚΑ ενηλίκων) είναι η καρδιοαναπνευστική ανακοπή τραυματικής αιτιολογίας, η μη τραυματική αιμορραγία, ασφυξία, πνιγμονή, πνιγμός και η πνευμονική εμβολή¹².

Ο συνήθης καρδιακός ρυθμός κατά τη διάρκεια της ΚΑ στα παιδιά είναι ασυστολία, βραδυαρρυθμίες ή άσφυγμη ηλεκτρική δραστηριότητα (ΑΗΔ)^{13,14,15} ενώ στους ενήλικες η κοιλιακή μαρμαρυγή (ΚΜ) ή η άσφυγμη κοιλιακή ταχυκαρδία, ισχαιμικής αιτιολογίας¹². Η επιβίωση είναι μεγαλύτερη στα θύματα με αρχικά αναγνωρίσιμο καρδιακό ρυθμό κοιλιακής μαρμαρυγής και άσφυγμης κοιλιακής ταχυκαρδίας, τόσο στους ενήλικες, όσο και στα παιδιά^{15,16}. Αναλυτικά, θύματα με αρχικό αναγνωρίσιμο ρυθμό ασυστολία έχουν ποσοστό επιβίωσης 2%, με ΡΕΑ 11%, ενώ στα θύματα με ΚΜ είναι 25-40% αντιστοίχως.

Το ποσοστό ανάκτησης αυτόματης κυκλοφορίας κατά την ΚΑΑ, στα παιδιά, μετά από εξωνοσοκομειακή ΚΑ, εκτιμάται περίπου 30%, ενώ στους ενήλικες, το αντίστοιχο ποσοστό είναι 18%. Στα θύματα ενδονοσοκομειακής ΚΑ, το αντίστοιχο ποσοστό στα παιδιά είναι 52% και στους ενήλικες είναι 47%¹⁷.

Ενδονοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή στους ενήλικες.

Η επιβίωση, μέχρι και την έξοδο από το νοσοκομείο σε περιπτώσεις ενδονοσοκομειακής καρδιακής ανακοπής ανέρχεται σε 17.5% για κάθε είδος ρυθμού. Σε 25% από αυτές ο αρχικός ρυθμός είναι η κοιλιακή μαρμαρυγή ή η άσφυγμη κοιλιακή ταχυκαρδία και η επιβίωση ανέρχεται στο 37%, ενώ όταν εκδηλώνεται ως άσφυγμη ηλεκτρική δραστηριότητα ή ασυστολία η επιβίωση αφορά το 11.5%¹⁸.

Εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή στους ενήλικες.

Αναζωογόνηση μετά από εξωνοσοκομειακή ΚΑ επιτυγχάνεται σε ποσοστό 1/3 των θυμάτων και μόνο 10% από αυτούς παίρνουν εξιτήριο με επηρεασμένη νευρολογική εικόνα, κυρίως λόγω υποξικής ισχαιμικής βλάβης εγκεφάλου¹⁹. Η παρουσία της ασυστολίας ή της άσφυγμης ηλεκτρικής δραστηριότητας στα θύματα εξω-νοσοκομειακής ΚΑ σχετίζεται με φτωχότερη πρόγνωση (αρχική επιβίωση 10%), ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στα θύματα με κοιλιακή μαρμαρυγή είναι 25-40%^{20,21}.

Μια μελέτη στην Αμερική (US) με πληθυσμό 70.027 θυμάτων καρδιακής εξωνοσοκομειακής ανακοπής από το 2005 μέχρι το 2012 ανέδειξε βελτίωση της επιβίωσης και της νευρολογικής έκβασής των θυμάτων από 5.7% το 2005 σε 8.3 το 2012²². Ωστόσο η έκβαση παραμένει φτωχή. Το 1/3 των περιπτώσεων ΚΑ στους ενήλικες, αφορά μη καρδιακά αίτια, (τραύμα, αιμορραγίες μη τραυματικές, δηλητηρίαση, ασφυξία και πνευμονική εμβολή είναι τα συχνότερα)¹¹.

Στόχος των συστημάτων υγείας είναι να μειωθεί ο χρόνος που θα χρειαστούν οι ανανήπτες να προσεγγίσουν το θύμα και να προσφέρουν τη βασική και εξειδικευμένη καρδιοαναπνευστική

αναζωογόνηση στο θύμα, ώστε να βελτιωθεί η επιβίωση και η νευρολογική πρόγνωση τους. Σε μια μελέτη στην Ιαπωνία για την περίοδο 2005-2012 , σε 42.797 άτομα εξωνοσοκομειακής ΚΑ, διπλασιάστηκε το ποσοστό της επιβίωσης και της καλύτερης νευρολογικής έκβασης όταν εφαρμόστηκε νωρίτερα η ΚΑΡΠΑ και ο απινιδισμός στα θύματα²³. Αποτελεσματικές συμπίεσεις (με ρυθμό 100/λεπτό με βάθος το λιγότερο 2 inches) και γρήγορος απινιδισμός σχετίζονται με καλύτερη πρόγνωση, ενώ στα θύματα αναπνευστικής ανακοπής κυρίως η γρήγορη αποκατάσταση του αεραγωγού και του αερισμού¹¹. Επιπλέον, οι άνδρες έχουν σε σχέση με τις γυναίκες περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν επεισόδιο εξωνοσοκομειακής ΚΑ, ενώ έχουν καλύτερη επιβίωση και νευρολογική έκβαση σε σχέση με τα θύματα-γυναίκες, λόγω της μεγαλύτερης πιθανότητας να εμφανίσουν κοιλιακή μαρμαρυγή ή άσφυγμη κοιλιακή ταχυκαρδία ως αρχικό ρυθμό ανακοπής²⁴.

Καρδιοαναπνευστική ανακοπή στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Συνολικά, η επίπτωση της ΚΑ στα παιδιά είναι περίπου 2 παιδιά ανά 100000 άτομα του γενικού πληθυσμού. Ειδικότερα τώρα στον παιδιατρικό πληθυσμό, η επίπτωση της καρδιακής ανακοπής είναι μεγαλύτερη στα βρέφη (72 βρέφη ανά 100.000 παιδιά), δηλαδή το 56% του συνολικού παιδιατρικού πληθυσμού και αφορά κυρίως αναπνευστικής αιτιολογίας ΚΑ, ενώ η επίπτωση είναι ελαφρώς μεγαλύτερη στα αγόρια²⁵.

Η επιδημιολογία της παιδιατρικής καρδιοαναπνευστικής ανακοπής είναι διαφορετική από αυτή των ενηλίκων. Η αιφνίδια πρωτοπαθής καρδιακή ανακοπή είναι ασυνήθης στα παιδιά και η πλειοψηφία αυτών αφορά παιδιά ηλικίας κάτω του έτους.

Αντίθετα, είναι συνηθέστερο η ανακοπή να προκαλείται από έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας που εξελίσσεται σε καρδιοαναπνευστική λόγω παρατεταμένης υποξαιμίας και οξέωσης²⁶. Έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας προκαλείται κυρίως από αναπνευστικές νόσους (άσθμα), λοιμώξεις, απόφραξη αεραγωγού από ξένο σώμα, κατώσεις, νευρολογικές διαταραχές (επιληψία), το σύνδρομο αιφνίδιου θανάτου^{13,15} και την επιδεινούμενη αναπνευστική καταστολή νευρολογικής αιτιολογίας²⁵. Η κοινή κατάληξη όλων των περιπτώσεων ασφυξίας είναι η υποξαιμία, η υπερκαπνία, η οξέωση, η υπόταση και τελικώς η καρδιακή ανακοπή²⁶.

Συχνότερα εμφανιζόμενοι ρυθμοί κατά τη διάρκεια καρδιακής ανακοπής ασφυκτικής αιτιολογίας στα παιδιά είναι η ασυστολία, η άσφυγμη ηλεκτρική δραστηριότητα και οι βραδυαρρυθμίες²⁷.

Επιβίωση και έξοδος από το νοσοκομείο σε εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή (μη τραυματικής αιτιολογίας) στα παιδιά ήταν 6.4% (3.3% για τα βρέφη, 9.1% για παιδιά μέχρι 11 ετών και 8.9% από 12 μέχρι 18 ετών)²⁸.

Επιπλέον, σε εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή η διάρκεια της αναζωογόνησης ήταν στα 18.5 λεπτά για τα παιδιά που επέζησαν, ενώ στα παιδιά που κατέληξαν ο αντίστοιχος χρόνος ήταν 41 λεπτά. Οι αντίστοιχες δόσεις της χορηγούμενης αδρεναλίνης ήταν 1.4 ± 1.8 για τα επιβιώσαντα και 4.0 ± 2.8 για εκείνα που δεν επιβίωσαν²⁹.

Κεφάλαιο 2: Αιτίες και παθολογία της ασφυξίας

2.1 Ορισμός και ταξινόμηση ασφυξίας

Η ασφυξία είναι γενικός όρος που περιλαμβάνει καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από διαταραχή και παρακώλυση της πρόσληψης οξυγόνου και αποβολής του διοξειδίου του άνθρακα από τον οργανισμό, που έχουν ως αποτέλεσμα την αναπνευστική οξέωση. Ο όρος ασφυξία (α-σφυξία = έλλειψη σφύξεων) δεν αποδίδει την ακριβή έννοια της λέξης, διότι σημαίνει *έλλειψη σφυγμού* αντί των *διαταραχών αναπνευστικής φύσεως*. Ο γενικός όρος ασφυξία περιλαμβάνει την μηχανική ασφυξία και την ιστική ανοξία²⁶. Ο όρος ανοξία εκφράζει την έλλειψη οξυγόνου στα κύτταρα (έλλειψη παρεχόμενου οξυγόνου, αδυναμία πρόσληψης οξυγόνου ή αδυναμία χρησιμοποίησης του).

Οι αιτίες της ασφυξίας²⁶ περιλαμβάνουν όλα εκείνα τα αίτια που παρακωλύουν την μεταφορά οξυγόνου από τους ανώτερους αεραγωγούς έως τα μιτοχόνδρια των ζωτικών οργάνων και μπορεί να διαχωριστούν ως εξής:

1) Μείωση της μερικής πίεσης οξυγόνου σε μεγάλα υψόμετρα και μεγάλα βάθη ή από δηλητηρίαση με μονοξείδιο του άνθρακα και κυάνιο.

2) Ανεπαρκής μεταφορά οξυγόνου στις κυψελίδες.

α. Απόφραξη αεραγωγού

β. Νευρομυϊκός αποκλεισμός (υπό-αερισμός – άπνοια)

3) Ανεπάρκεια ανταλλαγής αερίων (πνευμονοπάθεια)

4) Διαταραχή στην μεταφορά οξυγόνου

5) Διαταραχή στην κατανάλωση οξυγόνου

Οι κυριότεροι τύποι μηχανικής ασφυξίας είναι:

α) Απαγχονισμός-Στραγγαλισμός

Προκαλείται από πίεση του λαιμού με βρόγχο που συγκρατείται στο ανώτερο της κεφαλής ανένδοτο σημείο.

β) Απόφραξη των αεροφόρων οδών

Τα περιστατικά του είδους αυτού οφείλονται σε πραγματική ασφυξία και είναι αποτέλεσμα παρεμπόδισης της αναπνοής (πνιγμονή). Είναι δυνατόν να οφείλεται σε απόφραξη των αναπνευστικών στομιών της μύτης και του στόματος καθώς και σε απόφραξη του αυλού των αεραγωγών. Η εισρόφηση ξένου σώματος και η αποφρακτική εξοίδηση του βλεννογόνου των αναπνευστικών οδών αλλεργικής, τραυματικής, λοιμώδους αιτιολογίας, ή από πτώση γλώσσας είναι τύποι ασφυξίας από απόφραξη των αναπνευστικών οδών.

γ) Ασφυξία από συμπίεση του θώρακα, όπως οι καταχώσεις, οι καταπλακώσεις, οι προσκρούσεις ή σε πίεση από συνωστισμό.

2.2 Παθολογία ασφυξίας

Η αναπνευστική ανεπάρκεια οδηγεί σε προοδευτική υποξαιμία, υπερκαπνία, βραδυκαρδία, υπόταση και πτώση του επιπέδου συνείδησης πριν την ΚΑ. Στην αρχική φάση της ασφυξίας υπάρχει υπέρταση, ταχυκαρδία και αυξημένο έργο αναπνοής λόγω αύξησης του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος⁵. Η βραδυκαρδία είναι σημείο απώλειας αντιρροπιστικών μηχανισμών, ενώ οι σπασμοί και η πτώση του

επιπέδου συνείδησης, σημείο μείωσης της εγκεφαλικής αιμάτωσης³⁰.

Το αρτηριακό αίμα μεταφέρει το οξυγόνο στους ιστούς και από εκεί στα μιτοχόνδρια των κυττάρων. Στα μιτοχόνδρια αφαιρείται το υδρογόνο από τα λίπη και τα σάκχαρα για να συνθέσουν μαζί με το οξυγόνο νερό. Η ενέργεια που απελευθερώνεται αποθηκεύεται ως ATP. Ο άνθρακας των λιπών και των υδατανθράκων οξειδώνεται και μετατρέπεται τελικά σε διοξείδιο του άνθρακα για να αποβληθεί εκτός των κυττάρων στο φλεβικό αίμα από τους πνεύμονες με την εκπνοή³¹.

Σε περίπτωση που προκαλείται υποξία το υδρογόνο αντικαθίσταται από πυροσταφυλικό το οποίο θα το μετατρέψει σε γαλακτικό οξύ. Η συγκέντρωση γαλακτικού οξέως στο αίμα και στους ιστούς είναι σημάδι ανεπαρκούς μιτοχονδριακής οξυγόνωσης. Βαριά ή παρατεταμένη υποξία οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο με ισχαιμία εγκεφάλου και μυοκαρδίου⁸.

Η ασφυξία μπορεί να προληφθεί εφόσον διαγνωσθεί έγκαιρα η αναπνευστική ανεπάρκεια. Η ταχύπνοια και βραδύπνοια κατά την εκτίμηση της αναπνευστικής συχνότητας και το αυξημένο έργο αναπνοής που επιδεινώνεται είναι κλινικά στοιχεία που πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την εκτίμηση του αρρώστου. Στα παιδιά, επίσης, η ταχύπνοια μπορεί να είναι το πρώτο σημάδι αναπνευστικής δυσχέρειας²⁶.

Παθοφυσιολογικά η ΚΑ από ασφυξία διαφέρει από την κοιλιακή μαρμαρυγή (ΚΜ), διότι η ισχαιμία των ζωτικών οργάνων είναι ξαφνική στην ΚΜ ενώ είναι σταδιακή στην ασφυξία. Σε όλες τις μορφές της ασφυξίας η καρδιακή λειτουργία συνεχίζεται για αρκετά λεπτά μετά την κατάργηση της αναπνοής και οι

υποξικές - ισχαιμικές βλάβες είναι περισσότερο έντονες λόγω του μεγαλύτερου διαστήματος ισχαιμίας μέχρι την ΚΑ. Για αυτόν τον λόγο η νευρολογική έκβαση είναι χειρότερη μετά από ασφυξία από ότι μετά από ΚΜ^{9,10}.

Τα μακροσκοπικά ευρήματα που παρατηρούνται στον άνθρωπο στους διάφορους τύπους ασφυξίας είναι η υπεραιμία, η κυάνωση, οι αιμορραγικές μικροστίξεις και οι πετέχειες. Τα στοιχεία αυτά οφείλονται στην έλλειψη οξυγόνου και στην υπερσυγκέντρωση διοξειδίου του άνθρακα που οδηγεί σε μετατροπή της ρόδινης οξυαιμοσφαιρίνης σε αναγωμένη αιμοσφαιρίνη του αίματος. Παράλληλα, παρατηρείται αγγειοδιαστολή στους περισσότερους ιστούς, μεγαλώνοντας το εύρος των αγγείων, ενώ στους πνεύμονες η αντίδραση στην υποξία είναι η αγγειοσυστολή (υποξική πνευμονική αγγειοσυστολή)⁹.

Στη δηλητηρίαση από μονοξείδιο του άνθρακα προκαλείται ιστική υποξία. Συγκεκριμένα, το μονοξείδιο του άνθρακα διαχέεται μέσω της κυψελίδο-τριχοειδικής μεμβράνης στο αίμα και συνδέεται ταχύτητα με την αιμοσφαιρίνη οδηγώντας στο σχηματισμό της καρβοξυ-αιμοσφαιρίνης που προκαλεί ελάττωση της δυνατότητας του αίματος να μεταφέρει οξυγόνο³². Παράλληλα, ο μηχανισμός τοξικής δράσης από υδροκυάνιο εκδηλώνεται σε κυτταρικό επίπεδο με τη δέσμευσή του στην οξειδάση α3 του κυτοχρώματος. Άμεση συνέπεια αυτής της αναστολής είναι η παρεμπόδιση της κυτταρικής αναπνοής εκτρέποντας το μεταβολισμό σε αναερόβιο με παραγωγή γαλακτικού, παρά την επαρκή παροχή οξυγόνου³².

Στην πνιγμονή, δηλαδή επεισόδιο απόφραξης από ξένο σώμα, τα συμπτώματα είναι ανάλογα με την σοβαρότητα της

απόφραξης. Παρατηρείται αιφνίδια αναπνευστική δυσχέρεια, βήχας, συριγμός, αδυναμία ομιλίας, κυάνωση, επιληπτικές κρίσεις και απώλεια συνείδησης¹.

2.3 Υποξική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια (ΥΙΕ) μετά από ασφυξία

Στην ισχαιμική υποξική εγκεφαλοπάθεια, μετά από ασφυξία, η παροχή οξυγόνου προς τα μιτοχόνδρια έχει ελαττωθεί, δε μπορεί να ικανοποιήσει τις ενεργειακές ανάγκες των ιστών εξ αιτίας της σοβαρής υποξαιμίας και διαταράσσεται η διάχυση του οξυγόνου μέσω των κυτταρικών μεμβρανών. Κύριοι μηχανισμοί υποξαιμίας είναι : η εισπνοή χαμηλής μερικής πίεσης οξυγόνου, η εισπνοή μοξειδίου του άνθρακα, η απόφραξη των αεραγωγών, η καταστολή του ΚΝΣ και σοβαρές κρανιοεγκεφαλικές βλάβες⁴.

Σε παρατεταμένη υποξία, παρατηρείται κατάρρευση του αυτορρυθμιστικού μηχανισμού του εγκεφάλου μέσω της μέσης αρτηριακής πίεσης και εμφανίζεται υπόταση και βραδυκαρδία. Με τη διέγερση των περιφερικών χημειούποδοχέων, που εντοπίζονται στα κρωτιδικά σώματα και των κεντρικών του στελέχους, παρατηρείται υπέρπνοια και συμπαθητική διέγερση, ενώ παράλληλα προκαλείται αγγειοδιαστολή στα στεφανιαία αγγεία, με ταυτόχρονη αγγειοσύσπασση στο μυικό ιστό και στη σπλαχνική κυκλοφορία³³.

Στην ασφυξία οι ιστοί στερούνται αρχικά οξυγόνο, όχι όμως και την καρδιακή παροχή, δηλαδή, συνεχίζεται η παροχή γλυκόζης στους ανοξικούς ιστούς και οι επιπτώσεις είναι έτσι μεγαλύτερες σε σχέση με την περίπτωση της αναιμικής και της

ισχαιμικής υποξίας³³. Δηλαδή, κατά τη διάρκεια της ολικής υποξίας τα ενεργειακά αποθέματα των κυττάρων εξαντλούνται και επηρεάζεται ο μεταβολισμός του μυοκαρδίου (αναερόβιος-με παραγωγή γαλακτικών). Για το λόγο αυτό οι ιστοί στην ΚΑ από ασφυξία έχουν περισσότερες βλάβες από καρδιακά επεισόδια αρρυθμιών και με μεγαλύτερες εγκεφαλικές βλάβες στους ίδιους χρόνους ανακοπής^{4,9}.

Η ανθεκτικότητα των ιστών στην υποξία είναι διαφορετική, ενώ οι πλέον ευαίσθητοι στην υποξία ιστοί είναι τα κύτταρα του μυοκαρδίου και οι νευρώνες του φλοιού του εγκεφάλου. Η μείωση του ενδοκυττάρου ΡΗ συμβάλλει στη μείωση του μεταβολικού ρυθμού πολλών ενζύμων, στην παραγωγή γαλακτικού οξέως και άλλων ανόργανων και φωσφορικών ριζών, καθώς και στην είσοδο των ιόντων ασβεστίου ενδοκυτταρικά³⁴.

Έτσι, ενεργοποιούνται ΑΤΡ-άσες, φωσφολιπάσες και πρωτεάσες, ενώ παράλληλα μειώνονται τα αποθέματα ΑΤΡ, αποδομούνται οι πρωτείνες των μεμβρανών, διαταράσσεται η διαπερατότητα και προκαλείται καταστροφή της δομής τους. Σε επίπεδο μιτοχονδρίων έχουμε αδυναμία διατήρησης της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης και οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου κινητοποιούν αυτοκαταλυτικές αντιδράσεις³⁴. Η επαναιμάτωση των ισχαιμικών ιστών προκαλεί την απελευθέρωση ελεύθερων ριζών οξυγόνου, ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης και του συμπληρώματος, απελευθέρωση κυτταροκινών και ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων λευκοκυττάρων με αύξηση της πυκνότητας των μεμβρανικών τους μορίων προσκόλλησης³⁴. Η εγκεφαλική αιματική ροή κατά τις πρώτες ώρες μετά από ΚΑΑ είναι κριτικής σημασίας για τη νευρολογική

έκβαση. Δεκαπέντε λεπτά μετά την αναζωογόνηση παρατηρείται υπεραιμία (επαναιμάτωση) για 30 περίπου λεπτά, με επακόλουθη υποάρδευση για τις επόμενες 3-6 ώρες, λόγω δευτερογενούς έκλυσης ελεύθερων ενεργών ριζών οξυγόνου και νιτρωδών. Σε αυτή τη φάση βοηθούν η υψηλή ΜΑΠ, η υποθερμία, τα θρομβολυτικά και το ΝΟ.³⁴

Διάφορες μελέτες σε χοίρους έχουν δείξει πως μετά από ασφυξία παρατηρούνται ισχαιμικές αλλοιώσεις των νευρώνων³⁵. Αυτές αναγνωρίζονται από την ύπαρξη πυκνωτικού πυρήνα ή την απουσία πυρήνα (νευρώνες φαντάσματα) μαζί με εξοιδημένο ηωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα. Επίσης παρατηρούνται συμφορημένα τριχοειδή και οίδημα. Οι νευρώνες φαίνονται συρρικνωμένοι με ηωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα και πυκνωτικό πυρήνα. Οι αλλοιώσεις είναι πιο έντονες στις ευάλωτες περιοχές του εγκεφάλου, όπως στον ιππόκαμπο, μετωπιαίο φλοιό, κροταφικό φλοιό, και παρεγκεφαλίδα³⁵. Απεικονιστικά, στο CT scan μπορεί να παρατηρηθούν αιμορραγικές βλάβες, εγκεφαλικό οίδημα μετά από μερικές μέρες και στο MRI και PET ανοξικές βλάβες (όπως ισχαιμικές περιοχές, φλοιώδες ή υποφλοιώδες οίδημα και αιμορραγία) 3-5 μέρες μετά από το επεισόδιο της ανακοπής³⁶. Τέλος, στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα αρχικά μπορεί να παρατηρηθούν αργοί ρυθμοί, μετά υψηλά δυναμικά δέλτα και σε επιμένουσα υποξία μέχρι και επιπέδωσή του³⁷.

Η διάρκεια της αναζωογόνησης (>30 λεπτά), της ασφυξίας (> 8-10 λεπτά), η παρουσία υπεργλυκαιμίας, η απουσία των αντανακλαστικών μετά τις πρώτες 2-3 μέρες και η μειωμένη κλίμακα Glaskow τις πρώτες 48 ώρες σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση³⁷. Τέλος, το NSE (neuron specific endolase) με τιμή

>33 γ/L και η S-100 πρωτεΐνη, καθώς και τα γαλακτικά του αίματος και του ΕΝΥ σχετίζονται με την πρόγνωση^{38,39}.

Κεφάλαιο 3: Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση

3.1 Ορισμός. Αλυσίδα της επιβίωσης

Ως καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση (ΚΑΑ) ορίζεται το σύνολο των ενεργειών που έχουν ως σκοπό την επαναφορά του θύματος στη ζωή και στη βαθμιαία αποκατάσταση των ζωτικών λειτουργιών του.

Η αλυσίδα της επιβίωσης περιγράφει την αλληλουχία μιας σειράς ενεργειών που η καθεμία από αυτές επηρεάζει αποφασιστικά το αποτέλεσμα και την έκβαση της αναζωογόνησης ενός θύματος καρδιακής ανακοπής εφόσον αυτές οι ενέργειες διατηρούν συνοχή μεταξύ τους συνεχώς όπως ακριβώς οι κρίκοι μιας στέρεας αλυσίδας (Εικόνα 1). Η αλυσίδα της επιβίωσης αποτελείται από 4 κρίκους¹.



Η αλυσίδα της επιβίωσης (Εικόνα 1)

Ο πρώτος κρίκος αφορά την έγκαιρη αναγνώριση και κλήση βοήθειας, ώστε να προληφθεί και αντιμετωπιστεί ένα επεισόδιο αιφνίδιου θανάτου. Η κλήση εξειδικευμένης

προνοσοκομειακής ή ιατρικής βοήθειας δεν πρέπει να καθυστερεί.

Ο δεύτερος κρίκος αφορά την άμεση έναρξη της βασικής καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης (ΚΑΑ), δηλαδή έλεγχος αεραγωγού, συμπιέσεις-εμφυσησεις, ώστε να εξασφαλιστεί χρόνος μέχρι ένας απινιδωτής να φτάσει ή η εξειδικευμένη βοήθεια. Μελέτες έχουν δείξει ότι με την άμεση έναρξη των συμπιέσεων μπορούμε να διπλασιάσουμε την επιτυχία μιας πιθανής επακόλουθης απινίδωσης⁴⁰.

Ο τρίτος κρίκος είναι η έγκαιρη εφαρμογή απινιδισμού, ώστε να αποκατασταθεί ο καρδιακός ρυθμός. Η πλειοψηφία των καρδιακών ανακοπών εκτός νοσοκομείου παρουσιάζει κοιλιακή μαρμαρυγή, όπου και η μοναδική αποτελεσματική θεραπεία είναι η απινίδωση.

Τέλος, ο τέταρτος κρίκος αφορά την υποστήριξη ζωτικών λειτουργιών μετά την αναζωογόνηση, ώστε να διατηρηθεί η καρδιακή λειτουργία και ο ικανοποιητικός αερισμός του θύματος καθώς και η αντιμετώπιση περαιτέρω επιπλοκών μετά το συμβάν, για παράδειγμα χορήγηση θρομβολυτικών φαρμάκων ή αντιαρρυθμικών.

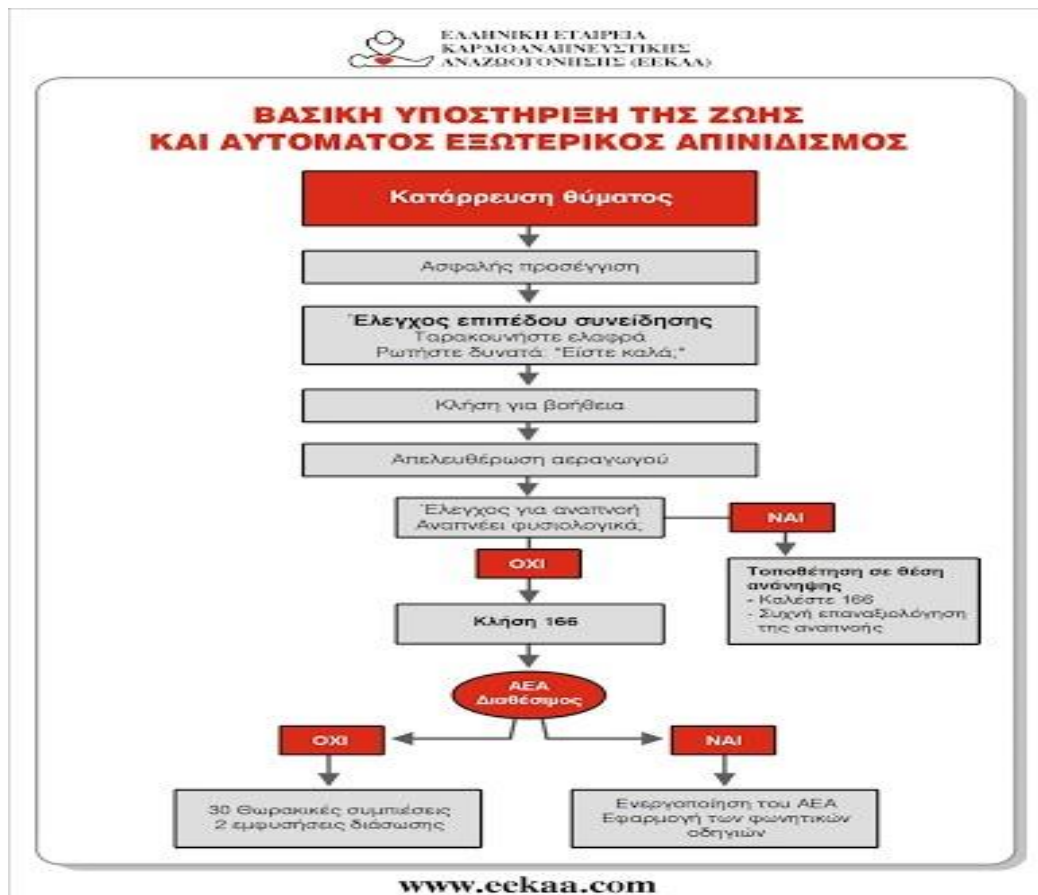
Οι πιθανότητες για επιτυχή αναζωογόνηση εξαρτώνται από το χρόνο που χρειάζεται για να συμπληρωθεί η αλυσίδα της επιβίωσης. Εάν η ΚΑΑ αρχίσει μέσα στα πρώτα λεπτά από την ανακοπή και ο απινιδισμός στα δέκα πρώτα λεπτά, το ποσοστό επιβίωσης ανέρχεται στο 40%.

3.2 Βασική Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση

Ο αλγόριθμος της αρχικής αντιμετώπισης της καρδιακής ανακοπής²⁶ φαίνεται στην εικόνα 2. Η βασική υποστήριξη της ζωής ή βασική ΚΑΑ είναι η υποστήριξη των βασικών λειτουργιών, δηλαδή, της αναπνοής και της κυκλοφορίας χωρίς εξειδικευμένο εξοπλισμό. Η αλληλουχία των ενεργειών για την αντιμετώπιση των θυμάτων είναι α) η διαβεβαίωση της προσωπικής ασφάλειας των ανανηπτών, β) ο έλεγχος αν το θύμα αντιδρά, αν αναπνέει ή ύπαρξη άλλων σημείων ζωής (για 10 δευτερόλεπτα το πολύ), καθώς και η απελευθέρωση του αεραγωγού και η κλήση για βοήθεια, (έλεγχος σφυγμού από ειδικούς μπορεί να γίνει το πολύ για < από 10 δευτερόλεπτα) γ) η εφαρμογή θωρακικών συμπίεσεων (ΘΣ) και τεχνητές αναπνοές διάσωσης, που εξασφαλίζουν μια παροχή και οξυγόνωση του αίματος αντίστοιχα, διατηρώντας έτσι τη βιωσιμότητα των ζωτικών οργάνων, με ρυθμό 30:2 (100-120 συμπίεσεις περίπου το λεπτό και 7-10 ανάσες) και βάθος κάθε θωρακικής συμπίεσης 5-6 cm. Οι ΘΣ μπορούν να διακόπτονται μόνο κατά τη χορήγηση ρεύματος, ενώ ο αερισμός μπορεί να είναι συγχρονισμένος όταν ο αεραγωγός δε έχει εξασφαλιστεί (προσοχή σε μεγάλο υπεραερισμό διότι αυξάνονται οι ενδοθωρακικές πιέσεις), έτσι δίδουμε για ικανοποιητική έκπτυξη θώρακα 7-10 ανάσες/ λεπτό.

Σε εξασφάλιση του αεραγωγού με διασωλήνωση ή κάποια υπεργλωτιδική συσκευή αερίζουμε ασύγχρονα με ικανοποιητικό όγκο έκπτυξης 500-600 ml ή 6-7ml/kg. Στον απινιδισμό υπερτερούν τα αυτοκόλλητα ηλεκτρόδια από την χειροκίνητη συσκευή, επειδή μειώνονται τα μεσοδιαστήματα άνευ ΘΣ. Σε περίπτωση αναπνευστικής ανακοπής με το θύμα χωρίς

συνείδηση αλλά με ύπαρξη κυκλοφορίας, γίνεται απελευθέρωση αεραγωγού και χορήγηση αναπνοών, ενώ ελέγχεται το θύμα κάθε 10 αναπνοές για ύπαρξη κυκλοφορίας.



Εικόνα 2. αλγόριθμος βασικής υποστήριξης της ζωής σε ενήλικες

3.3 Απινιδισμός. Ορισμός και βασικές αρχές

Απινιδισμός⁴¹ είναι η διαβίβαση ηλεκτρικού ρεύματος, διαμέσου του μυοκαρδίου, ώστε να είναι ικανό να αποπολώσει ' κρίσιμη μάζα του ' και να αποκαταστήσει συγχρονισμένη ηλεκτρική δραστηριότητα.

Ως επιτυχής απινιδισμός χαρακτηρίζεται η απουσία απινιδώσιμου ρυθμού 5 sec μετά τη χορήγησή του και στόχος

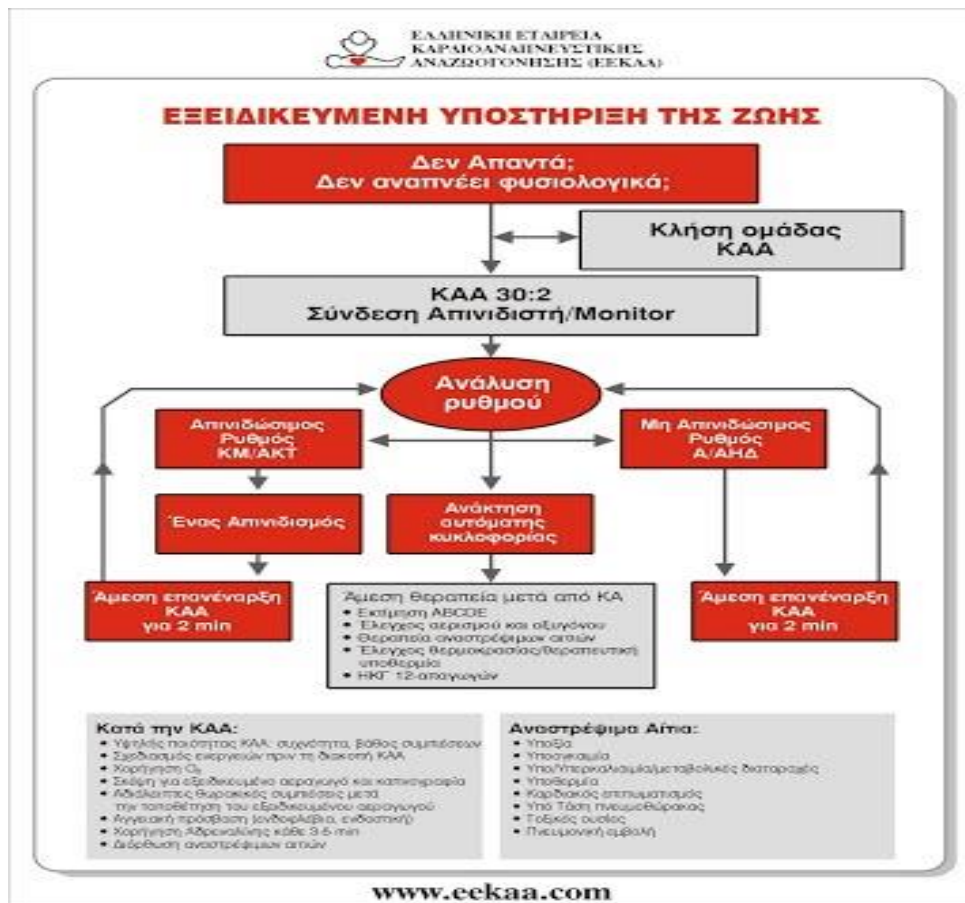
του είναι η αποκατάσταση της αυτόματης κυκλοφορίας. Αποτελεσματική και πρώιμη απινίδωση ακολουθούμενη μετά από από υψηλής ποιότητας ΘΣ, αυξάνει την επαναφορά της αυτόματης κυκλοφορίας και της πλήρους νευρολογικής ανάνηψης, μετά από κοιλιακή μαρμαρυγή ή άσφυγμη κοιλιακή ταχυκαρδία και προηγείται της διασωλήνωσης και της χορήγησης φαρμάκων. Για κάθε λεπτό που καθυστερείται η απινίδωση αυξάνεται η θνησιμότητα 10-12%⁶. Απινιδώνουμε με διφασικό (200 J) ή με μονοφασικό απινιδωτή (360 J). Οι διφασικοί απινιδωτές χορηγούν ρεύμα που ρέει προς μια θετική κατεύθυνση για μια χρονική διάρκεια, πριν αυτό αναστραφεί προς μία αρνητική κατεύθυνση για το υπόλοιπο της ηλεκτρικής εκφόρτισης. Η διφασικοί απινιδωτές απαιτούν λιγότερη ενέργεια από τους μονοφασικούς. Η απινίδωση πρέπει να γίνεται γρήγορα, ενώ τα διαστήματα διακοπής των ΘΣ πρέπει να ελαχιστοποιούνται, ώστε να μεγιστοποιείται η πιθανότητα επιτυχούς ανάνηψης⁴¹.

Η επιτυχία της απινίδωσης εξαρτάται από τη χορήγηση επαρκούς ρεύματος στο μυοκάρδιο και αυτό επηρεάζεται από τη διαθωρακική ηλεκτρική αντίσταση (ύπαρξη πυκνής τριχοφυΐας, τοποθέτηση των ηλεκτροδίων και το μέγεθος τους καθώς και τη φάση του αερισμού) και τη θέση των ηλεκτροδίων. Τα ηλεκτρόδια τοποθετούνται α) το ένα στα δεξιά άνω μέρος του στέρνου και το άλλο στη μέση μασχαλιαία γραμμή, β) το ένα πάνω από το προκάρδιο και το άλλο στην πλάτη, αμέσως κάτω από αριστερή ωμοπλάτη, γ) και τα δύο στο πλάγιο θωρακικό τοίχωμα-μασχαλιαία «θέση άμφω». Οι αυτόματοι εξωτερικοί απινιδωτές διαθέτουν μικροεπεξεργαστές, οι οποίοι αναλύουν τη συχνότητα και τα δυναμικά στο ΗΚΓ. Η εκπαίδευση στη

χρήση αυτών των απινιδωτών είναι ταχύτερη και η χρήση τους ευκολότερη από ιατρικό, νοσηλευτικό, παραϊατρικό προσωπικό και από εκπαιδευμένους μη-επαγγελματίες υγείας.

3.4 Αλγόριθμος Εξειδικευμένης Υποστήριξης της Ζωής σε ενήλικες

Στο σχήμα 3. παρουσιάζεται ο ενιαίος αλγόριθμος της ΚΑΑ των τελευταίων κατευθυντήριων ευρωπαϊκών οδηγιών της ΚΑΑ του 2015.



Εικόνα 3. αλγόριθμος εξειδικευμένης υποστήριξης της ζωής σε ενήλικες

Η χορήγηση αποτελεσματικών μη διακοπόμενων συμπίεσεων και πρώιμης χορήγησης του απινιδισμού αποτελούν τους

αρχικούς κυριότερους παράγοντες για την καλή νευρολογική έκβαση των ασθενών μετά από ΚΑ.

Οι κυριότερες αλλαγές /επισημάνσεις (2015) στην εξειδικευμένη υποστήριξη της ζωής στους ενήλικες είναι¹¹ :

1. Σημαντικό ρόλο για την πρόγνωση του ασθενούς παίζει η έγκαιρη αναγνώριση της κατάστασης του θύματος που βρίσκεται σε ΚΑ, η άμεση προσέγγισή του, η εφαρμογή των ΘΣ καθώς και η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων του απινιδωτή και η κλήση για εξειδικευμένη βοήθεια.

Οι ΘΣ πρέπει να είναι αποτελεσματικές (100-120 συμπίεσεις/λεπτό, βάθος 4-5 εκατοστά) και τα μεσοδιαστήματα διακοπής τους να ελαχιστοποιούνται όσο δυνατόν περισσότερο. Ο ρυθμός συμπίεσεις/ αναπνοές παραμένει 30:2.

2. Έγκαιρη απινίδωση τα πρώτα 3-5 λεπτά αυξάνει την επιβίωση στο 50-70%, σε κοιλιακή μαρμαρυγή και ΑΚΤ. Αν απινιδώσιμοι ρυθμοί επιμένουν μετά από 2 λεπτά ΚΑΑ και απινίδωσης δίνω επινεφρίνη 1 mg, κάθε 3-5 λεπτά. Αντιαρρυθμικά φάρμακα και συγκεκριμένα η αμιωδαρόνη (300 mg ενδοφλεβίως) δίνεται σε μη ανταπόκριση στην απινίδωση της κοιλιακής μαρμαρυγής (ΚΜ) και άσφυγμης κοιλιακής ταχυκαρδίας (ΑΚΤ), πριν την τρίτη χορήγηση ρεύματος. Ανθεκτική ΚΜ και ΑΚΤ μπορεί να οφείλεται σε στεφανιαία νόσο. Ακόμη, και άλλα αίτια πρέπει να διερευνηθούν. Μαγνήσιο δίνεται σε torsade de pointes, πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία.

3. Σε θύματα ασυστολίας και άσφυγμης ηλεκτρικής δραστηριότητας ξεκινούμε ΚΑΑ και θεραπεύουμε τα αίτια, ενώ δίδουμε επινεφρίνη κάθε 3-5 λεπτά. Η χορήγηση της

βαζοπρεσίνης και της ατροπίνης εγκαταλείφθηκε από τις νέες κατευθυντήριες οδηγίες.

4. Η χρήση του καπνογράφου κατά την αναζωογόνηση, μας προσφέρει τα εξής πλεονεκτήματα: αναγνώριση της ενδοτραχειακής διασωλήνωσης, της ποιότητας της ΚΑΑ, και ένδειξη επιτυχούς αναζωογόνησης ($TECO_2 < \text{από } 10 \text{ mmHg}$ κατά την παρατεταμένη ΚΑΑ αποτελεί ισχυρή ένδειξη θνητότητας και αποτυχίας της ανάνηψης).

5. Η χρήση των φαρμάκων περί την αναζωογόνηση δεν έχει μεταβληθεί, ενώ η διαχείριση του αεραγωγού και ο αερισμός πρέπει να διασφαλίζεται αναλόγως των δεξιοτήτων του κάθε ανανήπτη.

6. Η χρήση του υπερήχου κατά την ανακοπή ενδεχομένως να βοηθήσει για τη γρήγορη αναγνώριση αναστρέψιμων αιτιών της ανακοπής καθώς και της ψευδούς ΑΗΔ.

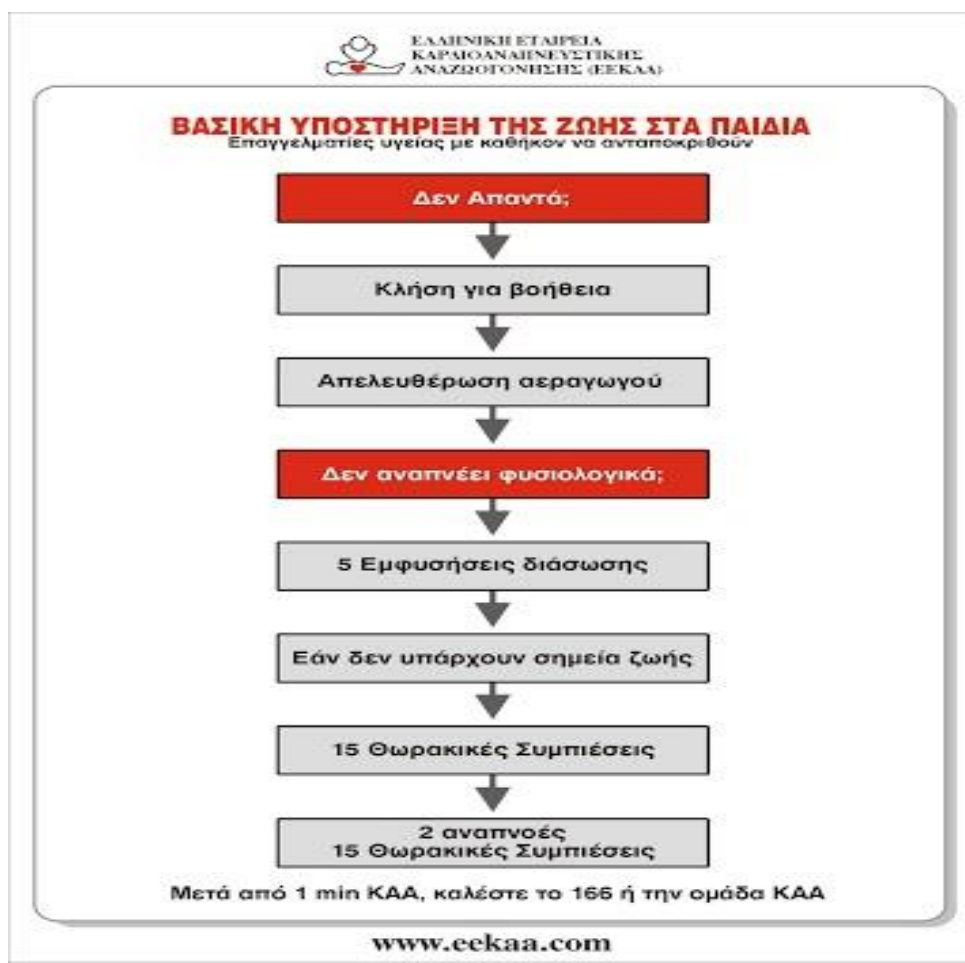
7. Αναζωογόνηση σε ειδικές καταστάσεις παραμένει η ίδια : αναγνώριση των αιτιών της ανακοπής, δηλαδή, υπό-υπερκαλιαιμίας και άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές, υπο-υπερθερμίας, υπογκαιμίας, υπό τάση πνευμοθώρακα, καρδιακού επιπωματισμού, τοξικά αίτια και θρόμβωσης (πνευμονικής και στεφανιαίας κυκλοφορίας).

8. Η πρόγνωση μετά από ανακοπή ασφυκτικής αιτιολογίας παραμένει φτωχή. Σημαντική η έγκαιρη ανάνηψη και οξυγόνωση με συμπληρωματικό οξυγόνο.

9. Στην υποθερμία με σταθερότητα καρδιαγγειακού επιχειρείται εξωτερική επαναθέρμανση του θύματος, ενώ σε ασταθή ασθενή το θύμα μεταφέρεται σε κέντρο για εξωσωματική επαναθέρμανση.

10. Έγκαιρη αναγνώριση αναφυλακτικού σοκ και άμεση χορήγηση αδρεναλίνης ενδομυϊκώς.
11. Χορήγηση ινωδολυτικών φαρμάκων σε υποψία πνευμονικής εμβολής ή οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου καθώς και μεταφορά, χωρίς διακοπή συμπίεσεων, σε κέντρο για στεφανιογραφία ή και για παρακαμπτήριο επέμβαση στεφανιαίων σε επιλεγμένους ασθενείς.
12. Καρδιακή ανακοπή με απινιδώσιμο ρυθμό, κατά τη διάρκεια καθετηριασμού των στεφανιαίων πρέπει να αντιμετωπίζεται με άμεση απινίδωση πριν τις ΘΣ.
13. Η χορήγηση φαρμάκων προτιμάται να γίνεται μέσω ενδοφλέβιας ή ενδοοστικής οδού.

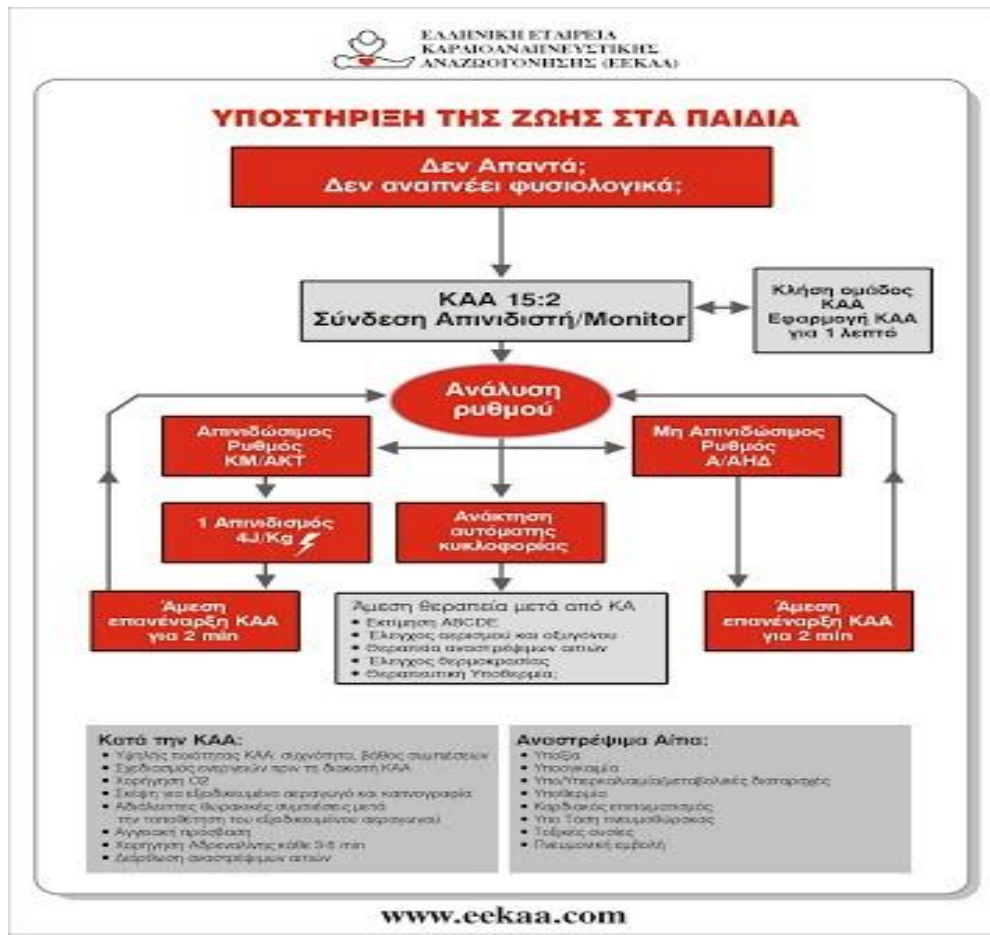
3.5 Αλγόριθμος Εξειδικευμένης Υποστήριξης της Ζωής σε παιδιά



Εικόνα 4. αλγόριθμος βασικής υποστήριξης της ζωής σε παιδιά

Στις νέες κατευθυντήριες οδηγίες για βασική υποστήριξη ζωής στα παιδιά τονίζεται ότι η διάρκεια των εμφυσησεων να είναι περίπου 1 δευτερόλεπτο και το βάθος της συμπίεσης το 1/3 της προσθιοπίσθιας διαμέτρου του θώρακα, ενώ η νευρολογική έκβαση σχετίζεται από αν ΚΑΑ δοθεί άμεσα από μάρτυρα του επεισοδίου της ΚΑ. Στα παιδιά στην αρχή της ΚΑΑ δίνονται αρχικά 5 ανάσες και 1 λεπτό ΘΣ πριν κληθεί η βοήθεια, εφόσον διαπιστωθεί ΚΑ (έλεγχος το πολύ για 10 δευτερόλεπτα) και

γίνει απελευθέρωση του αεραγωγού. Η αναλογία αναπνοών και ΘΣ παραμένει 2:15.



Εικόνα 5. αλγόριθμος εξειδικευμένης υποστήριξης της ζωής σε παιδιά

Στα παιδιά συχνότερα αίτια ΚΑ αποτελούν η ασφυξία και τα αναπνευστικά γενικότερα αίτια, όπως από τραύμα, δηλητηρίαση και πνιγμό.

Η χορήγηση αδρεναλίνης στον αλγόριθμο της εξειδικευμένης υποστήριξης της ζωής στα παιδιά γίνεται είτε ενδοφλεβίως είτε ενδο-οστικώς με δόση 10γ/Kg ΒΣ, με μέγιστη δόση το 1mg και εφόσον απαιτηθεί, κάθε δεύτερο κύκλο. Σε περίπτωση απινιδώσιμου ρυθμού ΚΑ δίνεται μετά την 3^η απινίδωση

αμιωδαρόνη σε δόση 5 mg/Kg ΒΣ και αν χρειαστεί η δόση μπορεί να επαναληφθεί στην 5^η απινίδωση.

Κατά την απινίδωση χρησιμοποιούνται αυτοκόλλητα διαμέτρου 4.5 εκατοστών για παιδιά βάρους <από 10 κιλών, ενώ σε παιδιά >από 10 κιλά διαμέτρου 8-10 εκατοστών. Η δόση του ρεύματος προτείνεται στα 4J/Kg ΒΣ κάθε φορά που θα απαιτηθεί απινίδωση²⁶.

Η πρόγνωση μετά από ΚΑ στα παιδιά εξαρτάται από το αίτιο της ανακοπής, τη διάρκεια της ΚΑΑ, την ηλικία του θύματος, την προηγηθείσα κατάσταση του θύματος, το ρυθμό της ΚΑ και το χρόνο που χρειάστηκε από την ΚΑ μέχρι την αναζωογόνηση.

Κεφάλαιο 4:

Επινεφρίνη στην Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση

4.1 Εισαγωγή

Όλα τα είδη της ΚΑ ανεξαρτήτου αιτιολογίας, έχουν κοινό χαρακτηριστικό την υποξία των ιστών, τον αναερόβιο μεταβολισμό, την ενεργοποίηση του καταρράκτη της φλεγμονής, την ανεπάρκεια των οργάνων και τον κυτταρικό θάνατο. Η καθυστερημένη ανάνηψη συνδέεται με μεγάλη νοσηρότητα και θνητότητα. Κατά τη διάρκεια της ανάνηψης η κρίσιμη παράμετρος για την αποκατάσταση της αυτόματης κυκλοφορίας είναι η ανάπτυξη επαρκούς πίεσης αιμάτωσης των στεφανιαίων αγγείων (Coronary Perfusion Pressure-CPP-ΠΠΣΑ). Η CPP εκφράζεται ως η διαφορά πίεσης μεταξύ της αορτής και του εσωτερικού των κοιλιών, που συνήθως προσεγγίζεται από την πίεση στο δεξιό κόλπο και μετράται στο τέλος της φάσης χαλάρωσης, όπου επιτυγχάνεται η αιμάτωση της καρδιάς⁴². Η επιβίωση από την ΚΑ, είναι απόλυτα συνδεδεμένη με την επίτευξη ΠΠΣΑ >15mmHg⁷⁷.

Η επινεφρίνη μπορεί να αυξήσει τη CPP, μέσω της δράσης της στους α- κυρίως, αδρενεργικούς υποδοχείς. Έτσι το πλέον ευρύ χρησιμοποιούμενο αγγειοσυσπαστικό φάρμακο για την ΚΑΑ αποτελεί εδώ και δεκαετίες η επινεφρίνη. Η επινεφρίνη είναι φυσική ορμόνη που εκκρίνεται από το μυελό των επινεφριδίων και αποτελεί ισχυρό διεγέρτη των α, β1 και β2 αδρενεργικών υποδοχέων⁴².

4.2 Αδρενεργικοί υποδοχείς. Ταξινόμηση

Οι αδρενεργικοί υποδοχείς⁴³ είναι επιφανειακοί κυτταρικοί υποδοχείς συνδεδεμένοι με πρωτείνες G οι οποίες είναι υπεύθυνες για την ενδοκυττάρια μεταβίβαση του σήματος.

Κάθε πρωτείνη G είναι ένα ετεροτριμερές αποτελούμενο από α, β, και γ-υπομονάδες. Οι αδρενεργικοί υποδοχείς διακρίνονται σε α₁, α₂, β₁ και β₂⁴⁴.

Οι α₁ υποδοχείς είναι μετασυναπτικοί και προκαλούν σύσπαση των λείων μυϊκών ινών και οι α₂ είναι προσυναπτικοί και αναστέλλουν την έκλυση της νοραδρεναλίνης, οι β₁ ασκούν μεταβολική επίδραση στο λιπώδη ιστό και οι β₂ δρουν ανασταλτικά στις λείες μυϊκές ίνες των αρτηριολίων, των βρόγχων και στο μυομήτριο⁴⁵.

Ωστόσο, το αποτέλεσμα της επίδρασης μιας ουσίας δεν εξαρτάται μόνο από την εκλεκτικότητά του για τους αδρενεργικούς υποδοχείς αλλά και από την πυκνότητα των υποδοχέων στο συγκεκριμένο ιστό, ενώ η εκλεκτικότητα διέγερσης των υποδοχέων μπορεί να είναι εξαρτώμενη και από τη δόση του φαρμάκου⁴³.

Αναλυτικά, τα όργανα και οι ιστοί με αδρενεργική νεύρωση έχουν σε πολλές περιπτώσεις έναν κυρίαρχο τύπο υποδοχέα. Για παράδειγμα, ιστοί όπως είναι τα αγγεία των σκελετικών μυών έχουν και α₁ και β₂ υποδοχείς, αλλά οι β₂ κυριαρχούν. Άλλοι ιστοί μπορεί να έχουν αποκλειστικά έναν τύπο υποδοχέα και τους άλλους τύπους σε πρακτικά ασήμαντους αριθμούς. Για παράδειγμα η καρδιά περιέχει κυρίως β₁ υποδοχείς. Διέγερση των β₁ υποδοχέων στην καρδιά έχει σαν αποτέλεσμα μια θετική ινότροπο και χρονότροπο δράση. Η διέγερση των β₁ υποδοχέων από την αδρεναλίνη, μέσω της αύξησης του cAMP ενισχύει

συνολικά την καρδιακή λειτουργία αυξάνοντας τη δύναμη συστολής, το φλεβοκομβικό ρυθμό, την ταχύτητα αγωγής καθώς και αυξημένη ροή αίματος στα στεφανιαία⁴⁶.

Οι ίνες, στο σύστημα αγωγής, στα κανάλια που παίζει ρόλο το cAMP, ενεργοποιούνται με αποτέλεσμα να βραχύνεται η περίοδος της διαστολικής επαναπόλωσης και το δυναμικό ενεργείας να επέρχεται συντομότερα. Η αύξηση του cAMP ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση A η οποία φωσφορυλιώνει διάφορες πρωτεΐνες μεταφοράς Ca^{++} . Μ' αυτόν τον τρόπο η σύσπαση των μυοκαρδιακών κυττάρων επιταχύνεται ως αποτέλεσμα του ότι περισσότερο Ca^{++} εισέρχεται μέσα στο κύτταρο διά μέσου των καναλιών Ca^{++} και της απελευθέρωσης Ca^{++} από το σαρκοπλασματικό δίκτυο (μέσω των υποδοχέων ρυανοδίνης⁴⁴).

Οι α_1 αδρενεργικοί υποδοχείς συνδέονται μέσω πρωτεϊνών G με τη φωσφολιπάση C, ενώ ενεργοποιούν και άλλες οδούς μετάδοσης σήματος ενεργοποιώντας κινάσες τυροσίνης. Έχουν βρεθεί σε πολλά αγγεία όπως τα αρτηριόλια του νεφρού, του δέρματος, των σκελετικών μυών καθώς επίσης και στις φλέβες⁴⁷. Η παρουσία τους επίσης, στο μυοκάρδιο έχει τεκμηριωθεί, όπως και ότι η διέγερση τους προκαλεί μέτρια θετική ινότροπη δράση (αρτηριακή και φλεβική αγγειοσύσπαση) με ελάχιστη αύξηση του ρυθμού. Οι α_2 αναστέλλουν την αδενυλική κυκλάση, με αποτέλεσμα τη μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του cAMP. Ρυθμίζουν και διαύλους ιόντων και ενζύμων. Βρίσκονται εκτός από τις μεταγαγγλιακές ίνες του συμπαθ. συστήματος, στα αιμοπετάλια, στο ΚΝΣ και σε λείες μυϊκές ίνες⁴⁷.

Στις λείες μυϊκές ίνες η διέγερση των α_1 υποδοχέων οδηγεί σε ενδοκυττάρια απελευθέρωση του Ca^{++} διά μέσου ενεργοποίησης της οδού της τριφωσφορικής ινοσιτόλης, οδηγώντας σε μια αύξηση του τόνου μέσω της φωσφορυλίωσης της μυοσίνης με αποτέλεσμα αγγειοσύσπαση⁴⁸. Οι α_2 αδρενεργικοί υποδοχείς (διάφοροι υπότυποι) μπορεί να προκαλέσουν σύσπαση των λείων μυϊκών ινών ενεργοποιώντας τη φωσφολιπάση C μέσω των G πρωτεϊνών. Η διέγερση των β_2 προκαλεί ενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης και αύξηση του cAMP και της πρωτεϊνικής κινάσης A η οποία φωσφορυλιώνει διάφορες συσπαστικές πρωτεΐνες με αποτέλεσμα χάλαση και αγγειοδιαστολή⁴⁹.

Οι καρδιαγγειακές απαντήσεις της διέγερσης των αδρενεργικών υποδοχέων στους ανθρώπους κατά την διάρκεια της ΚΑΑ συνοψίζονται ως εξής^{49,111}:

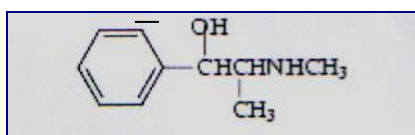
ΤΥΠΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ	ΚΥΡΙΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΕΠΑΓΩΓΗΣ	ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΑ ΑΓΓΕΙΑ			ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑ	
		Μεγάλα αγγεια/αρτηρίες	αρτηριόλια	φλέβες	Χρονότροπη δράση	Ινότροπη δράση
α _{1A}	G _{q/11}	Αγγειοσύσπαση, στεφανιαίες αρτηρίες ☹	Αγγειοσύσπαση ☺	Αγγειοσύσπαση ☺	+☹	+☹
α _{1B}	G _{q/11}	Αγγειοσύσπαση ☺	Αγγειοσύσπαση ☺	Αγγειοσύσπαση ☺	+☹	+☹
α _{1D}	G _{q/11}	Αγγειοσύσπαση ☺	Αγγειοσύσπαση ☺			
α _{2A}	G _{i/o}	Αγγειοσύσπαση ☺	Αγγειοδιαστολή(ενδοθήλιο) ☹	Αγγειοσύσπαση ☺		-☺
		Αγγειοδιαστολή (ενδοθήλιο) ☹				
α _{2B}	G _{i/o}	Αγγειοσύσπαση,στεφανιαία☹	Αγγειοσύσπαση			
α _{2C}	G _{i/o}	Προλαμβάνεται απελευθέρωση Νοραδρεναλίνης προσυναπτικά ☺	Αγγειοσύσπαση	Αγγειοσύσπαση ☺		-☺
β ₁	G _s	Αγγειοδιαστολή-στεφανιαία☺	Αγγειοδιαστολή☺		+☹	+☹
β ₂	G _s	Αγγειοδιαστολή☺	Αγγειοδιαστολή ☺		+☹	+☹
β ₃	G _{i/o}	Αγγειοδιαστολή☺	Αγγειοδιαστολή ☺			-☹

Στην απάντηση : ☺ (ευεργετικό αποτέλεσμα κατά τη διάρκεια της ΚΑΑ), ☹ (επιζήμιο αποτέλεσμα κατά τη διάρκεια της ΚΑΑ)

4.3 Επινεφρίνη

Η επινεφρίνη επιδρά τόσο στους β1 και β2 (χαμηλές συγκεντρώσεις) όσο και στους α1 υποδοχείς (υψηλές συγκεντρώσεις). Αυξάνει τη καρδιακή συσταλτικότητα και την καρδιακή συχνότητα (δράση β1), ενώ στα αγγεία μυών προκαλεί αγγειοδιαστολή (δράση β2). Σε μεγαλύτερη συγκέντρωση η α1 δράση υπερτερεί (σύσπαση αγγείων σπλάχνων και δέρματος). Η επινεφρίνη είναι ενδογενής κατεχολαμίνη (συμπαθομιμητική αμίνη) και περιέχει 3,4-διυδροξυβενζόλιο στο μόριο της^{50,51}.

Χημική δομή επινεφρίνης



Τα α- αδρενεργικό αποτέλεσμα της επινεφρίνης⁵² είναι υπεύθυνο για την αισθητή αρτηριακή και φλεβική αγγειοσυστολή, ενώ μέσω της διέγερσης των καρδιακών β1 υποδοχέων αυξάνει τον καρδιακό ρυθμό αλλά και τη συσταλτικότητα της καρδιάς. Σε χαμηλές δόσεις κυριαρχεί η χρονότροπη και ινότροπη δράση των β- αδρενεργικών υποδοχέων, ενώ σε μεγάλες δόσεις αυξάνει η μέση και η συστολική πίεση μέσω των α- υποδοχέων.

Οδοί χορήγησης⁵² : Χορηγείται ενδοφλέβια, υποδόρια, ενδομυϊκά, ενδοκαρδιακά, σε εισπνοές με νεφελοποιητή για το αναπνευστικό και τοπικά με ενστάλαξη στον οφθαλμό ή για αιμόσταση και τέλος ενδοτραχειακά.

Δράσεις⁵⁰: 1. Χρησιμοποιείται σε καταπληξία, βραδυκαρδία, καρδιακή ανακοπή και οξείες αλλεργικές καταστάσεις, αυξάνοντας την ισχύ της συστολής του μυοκαρδίου, την καρδιακή παροχή (θετική ινότροπη και χρονότροπη, β1-δράση). Επίσης, προκαλεί σε υψηλές δόσεις σύσπαση των αρτηριδίων του δέρματος, των βλεννογόνων και των σπλάχνων (α1 δράση) και διαστέλλει σε χαμηλές δόσεις τα αγγεία των σκελετικών μυών (β2 δράση). Το τελικό αποτέλεσμα είναι αφενός μεν αύξηση της συστολικής πίεσης αφετέρου (μικρή) μείωση της διαστολικής πίεσης. Στο αναπνευστικό σύστημα προκαλεί ισχυρή βρογχοδιαστολή ενεργώντας στους λείους μυς των βρόγχων (β2-δράση). Με αυτό τον τρόπο αυξάνει τον αναπνεόμενο όγκο (πχ. σε ασθενείς με κρίση βρογχικού άσματος, ή βρογχόσπασμο από ισταμίνη σε περιπτώσεις αναφυλακτικού shock κλπ). Η επινεφρίνη έχει ακόμα και άλλες δράσεις όπως: υπεργλυκαιμική, λόγω της αυξημένης γλυκογονόλυσης με την δράση των β2-υποδοχέων, με την αυξημένη απελευθέρωση γλυκαγόνης (β2-δράση) και μειωμένη απελευθέρωση ινσουλίνης (α-δράση). Τέλος, προκαλεί αύξηση λιπόλυσης μέσω β1-δράσης, μέσα από τον κύκλο ενεργοποίησης της αδενικής κυκλάσης και αύξησης του κυκλικού AMP, καθώς και αύξηση συσσώρευσης των αιμοπεταλίων μέσω ενεργοποίησης των α₂-αδρενεργικών υποδοχέων.

Οδοί χορήγησης⁵⁰:

Οδός χορήγησης	Έναρξη δράσης	Μεγίστη δράση	Διάρκεια δράσης
Ε.Φ	Άμεσα	2 λεπτά	Μερικά λεπτά
ΥΔ	5-10 λεπτά	20 λεπτά	20-30 λεπτά
ΕΜ	5-10 λεπτά	20 λεπτά	20-30 επτά

Μεταβολισμός⁵²: Μεταβολίζεται γρήγορα στις νευρομυικές συμπαθητικές απολήξεις και αργά στο ήπαρ: με δυο ενζυμικούς μηχανισμούς με την οδό της κατεχολο-Ο-μεθυλοτρανσφεράσης και της μονοαμινοξειδάσης. Οι τελικοί μεταβολίτες βρίσκονται στα ούρα και είναι η μετανεφρίνη και το βανιλλυλο-αμυγδαλικό οξύ. Απέκκριση: Απεκκρίνεται από τα ούρα με την μορφή των μεταβολικών της προϊόντων.

Παρενέργειες^{46,53} Διαταραχές από το ΚΝΣ : Οι περισσότερες προκαλούν κεφαλαλγία, ένταση, ναυτία, έμετο, σύγχυση κλπ (λόγω έντονης αγγειοσύσπασης). Επίσης ως αποτέλεσμα της αγγειοσυσπαστικής δράσης έχουμε αύξηση της αρτηριακής πίεσης με συνοδά πολλές φορές ανεπιθύμητα συμβάματα όπως ενδοεγκεφαλικές / υπαραχνοειδείς αιμορραγίες (αγγειοσύσπαση στα εγγκεφαλικά αγγεία). Προϊόντα οξειδωσης των κατεχολαμινών έχουν ενοχοποιηθεί μερικώς για για τη μετα-αναζωογονωτική δυσλειτουργία του μυοκαρδιακού ιστού, μέσω της απελευθέρωσης ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Ακόμη, μπορεί να προκληθούν αρρυθμίες, ισχαιμία μυοκαρδίου, με ενδεχόμενο την πρόκληση πνευμονικού οιδήματος λόγω της αγγειοσυσπαστικής δράσης και την από αυτήν αύξηση του

καρδιακού αυτοματισμού. Τέλος, προκαλεί αύξηση του μεταβολικού ρυθμού και της κατανάλωσης του οξυγόνου⁵⁴.

4.3.A Κλινικές μελέτες

Η αποτελεσματικότητα της επινεφρίνης κατά την αναζωογόνηση έχει διαπιστωθεί ήδη από το 1890⁵⁵. Αργότερα πολλοί επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητα της αδρεναλίνης κατά την ΚΑΑ⁵⁶.

Στη βιβλιογραφία θα συναντήσουμε πολλές κλινικές μελέτες που αφορούν στη δράση της επινεφρίνης σχετικά με την ανάκτηση αυτόματης αναπνοής και γενικότερα την βραχύχρονη και μακροχρόνια επιβίωση. Σε μια μεγάλη μελέτη⁵⁷, καθώς και σε μια μετανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών⁵⁸, δεν αποδείχθηκε πως οι ασθενείς που έλαβαν μεγαλύτερες δόσεις επινεφρίνης, έτυχαν καλύτερης έκβασης σε ενδονοσοκομειακή ΚΑ.

Ωστόσο, όλο και περισσότεροι υποστηρίζουν ότι η χορήγηση της επινεφρίνης ενδεχομένως να αυξάνει την πίεση των στεφανιαίων αρτηριών και την ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας, αλλά δεν συνεισφέρει θετικά στην μακρόχρονη επιβίωση και στην νευρολογική έκβαση των ασθενών. Διότι επιδεινώνει την ήδη υπάρχουσα δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας⁶ προκαλεί επιπλοκές από τη γενικότερη αγγειοσυσπαστική της δράση καθώς και πολλαπλή ανεπάρκεια των οργάνων μετά από επιτυχή ΚΑΑ⁵⁹. Επιπλέον, σε μια μετανάλυση στην Ιαπωνία από το 2005-2008, όπου μελετήθηκε η

χορήγηση της επινεφρίνης σε ασθενείς με ΚΑ εκτός νοσοκομείου, έδειξε μεγαλύτερα ποσοστά επιβίωσης με την αδρεναλίνη, εν συγκρίσει με εκείνους που δεν έλαβαν, με επηρεασμένη ωστόσο νευρολογική εικόνα μέχρι και ένα μήνα μετά το επεισόδιο της ανακοπής⁶⁰.

Σε μια ανασκόπηση 12 ετών των Dumas et al⁵⁹ η χορήγηση επινεφρίνης προνοσοκομειακά δεν έδειξε αύξηση της επιβίωσης των θυμάτων από ΚΑ. Ενώ μια μελέτη και μια μετανάλυση από 5 τυχαιοποιημένες μελέτες, 1519 ασθενών, δεν έδειξε διαφορά μεταξύ της βαζοπρεσσίνης και της επινεφρίνης στην αντιμετώπιση θυμάτων^{61,62} ΚΑ. Τέλος, σε μια πολυκεντρική μελέτη με 2894 θύματα εξωνοσοκομειακής ΚΑ, δε βρέθηκε βελτίωση της επιβίωσης ανάμεσα στα θύματα που αντιμετωπίστηκαν με επινεφρίνη εν συγκρίσει με εκείνα που τους δόθηκε βαζοπρεσσίνη⁶³.

4.3.B Πειραματικές μελέτες

Οι Morten, και οι υπόλοιποι ερευνητές⁶⁴ απέδειξαν σε χοίρειο μοντέλο ΚΜ, την αποτελεσματικότητα της αδρεναλίνης στην ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας μετά από 4 λεπτά αθεράπευτης ΚΑ.

Οι πειραματικές μελέτες σε μοντέλα ΚΑ από ασφυξία είναι περιορισμένες. Οι Pearson και Reading περιέγραψαν την αποτελεσματικότητα της επινεφρίνης στην αναζωογόνηση σε σκυλιά μετά από ασφυξία⁶⁵ και ο Otto επιβεβαίωσε αυτήν την επίδραση της επινεφρίνης σε ασφυκτικό μοντέλο ανακοπής⁶⁶. Μια πειραματική μελέτη σε παιδιατρικό μοντέλο ασφυξίας έδειξε πως η επινεφρίνη βελτίωσε περισσότερο από την βαζοπρεσσίνη

την αιματική ροή στα ζωτικά όργανα⁶⁷, ενώ σε μια άλλη πειραματική μελέτη τόσο η επινεφρίνη μόνη της όσο και η βαζοπρεσίνη απέτυχαν να αυξήσουν την CPP σε ενήλικα χοίρεια μοντέλα⁶⁸. Σε μια νεότερη μελέτη των MH Chen et al βασικής έρευνας σε κουνέλια, διαπίστωσαν ότι η επινεφρίνη αυξάνει την επιβίωση στα ζώα μετά από ΚΑ ασφυκτικής αιτιολογίας εν συγκρίσει με την βαζοπρεσίνη⁶⁹.

Κεφάλαιο 5: **Έρευνα στην Καρδιοαναπνευστική** **Αναζωογόνηση**

5.1 Βαζοπρεσίνη

Η 8-αργινίνη-βασοπρεσίνη [Cys-Tyr-Phe-Glu-Asp-Cys-Pro-**L-Arg**-Gly-(NH₂)] είναι ενδογενής πεπτιδική ορμόνη της νευροϋπόφυσης, υπεύθυνη για τη ρύθμιση της ωσμωτικότητας και του όγκου του πλάσματος. Απομονώθηκε το 1950 και η έκκρισή της διεγείρεται μετά από ωσμωτικά, αιμοδυναμικά και ενδοκρινολογικά ερεθίσματα. Επενεργεί στα τοιχώματα των αγγείων και στα αθροιστικά σωληνάρια των νεφρών, αυξάνοντας την αρτηριακή πίεση προστατεύοντας έτσι την αιμάτωση της καρδιάς και του εγκεφάλου, αλλά προκαλώντας και αγγειοσύσπαση στη περιφέρεια και στο έντερο, ενώ καταστέλλει και την παραγωγή του NO από το ενδοθήλιο των αγγείων προκαλώντας αγγειοδιαστολή^{70,71}. Στο πλάσμα είναι συνδεδεμένη με πρωτεΐνες σε συγκεντρώσεις μεταξύ 2-8 pg/ml.

Η βαζοπρεσίνη αυξάνει την CPP κατά τη διάρκεια της ΚΑΑ αυξάνοντας την πιθανότητα επιβίωσης των θυμάτων⁷² και αυτή συσχετίζεται άμεσα με την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας, όπως έχει ήδη ειπωθεί.

Δρα μέσω των ειδικών υποδοχέων V1, που βρίσκονται στους λείους μυς των αγγείων, ήπατος, νεφρών, λιποκυττάρων, ΚΝΣ, και αιμοπεταλίων ενεργοποιώντας τη φωσφολιπάση C και αυξάνοντας το ενδοκυττάριο ασβέστιο, προκαλώντας εκλεκτική αγγειοσύσπαση σε μη ζωτικά όργανα και λιγότερο στα

στεφανιαία και εγκεφαλικά αγγεία, γλυκογονόλυση, συγκόλληση αιμοπεταλίων και διέγερση έκλυσης κορτικοτροπίνης, ενώ ενισχύει και την αγγειοσυσπαστική δράση των ενδογενών κατεχολαμινών. Ταυτόχρονα μέσω των V2 υποδοχέων, που εντοπίζονται στα αθροιστικά σωληνάρια και με ενεργοποίηση της αδενοκυκλάσης και αύξηση του ενδοκυττάριου κυκλικού AMP, προκαλεί κατακράτηση ύδατος και αγγειοδιαστολή στους νεφρούς, βελτιώνοντας έτσι τη νεφρική λειτουργία^{73,74}. Τέλος, οι V3 υποδοχείς διεγείρουν την έκκριση της ACTH ορμόνης, οι OT υποδοχείς δρουν στο ενδομήτριο και μυομήτριο καθώς και στο ενδοθήλιο των αγγείων και οι P2 υποδοχείς στο μυοκάρδιο και στο ενδοθήλιο της καρδιάς.

Η βαζοπρεσίνη χορηγείται συμπληρωματικά στην αντιμετώπιση του αιμορραγικού shock^{75,76} και στην αντιμετώπιση του σηπτικού shock⁷⁷, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ανθεκτικής σηπτικής καταπληξίας, διότι η δράση της δε μειώνεται σε συνθήκες βαρείας οξέωσης σε αντίθεση με τα άλλα αδρενεργικά αγγειοσυσπαστικά^{78,79}.

Στον αλγόριθμο του ALS (2015) δεν έχει πλέον θέση ως εναλλακτικό αγγειοσυσπαστικό και δεν αντικαθιστά την επινεφρίνη.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι 10-20 λεπτά. Μεταβολίζεται από τους νεφρούς και από ιστικές πεπτιδάσεις και απεκκρίνεται από τα ούρα. Κυκλοφορεί στο εμπόριο με τη μορφή συνθετικής βαζοπρεσίνης (8-L-arginine βαζοπρεσίνη) και δίνεται σε συνεχή χορήγηση με ρυθμό 0.2-0.4U/min, ενώ ως εφάπαξ δόση 20-40 IU⁵⁰.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε μελέτες περιλαμβάνουν κυρίως: τη μεσεντέριο και μυοκαρδιακή ισχαιμία, αρρυθμίες και περιφερική αγγειοσύσπαση⁸⁰.

Στους χοίρους απαντώνται υποδοχείς της 8-λυσίνης-βαζοπρεσίνης, η οποία έχει μικρότερη αγγειοσυσπαστική και αντιδιουρητική δράση.

5.1.A Κλινικές μελέτες

Αυξημένες συγκεντρώσεις βρέθηκαν αρχικά της αργινίνης-βαζοπρεσίνης σε ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου και καρδιογενές σοκ και γενικότερα οι συγκεντρώσεις της αυξάνονται ως ενδογενή ορμόνη του στρες σε πόνο, σε χειρουργείο και σε σοκ⁵² και σε μια μελέτη 34 θυμάτων βρέθηκαν υψηλότερες συγκεντρώσεις της βαζοπρεσίνης σε εκείνους που αναζωογονήθηκαν, παρά σε εκείνους που δεν επιβίωσαν⁸¹.

Στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2010 υπήρχε σύσταση για τη χρήση της βαζοπρεσίνης ως φάρμακο δεύτερης επιλογής για την ΚΑΑ, με αρχική συνιστώμενη δόση των 40 IU ενδοφλεβίως. Σε παρατεταμένη ΚΑ η βαζοπρεσίνη αύξησε την αρτηριακή πίεση και την ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας περισσότερο σε σχέση με την αδρεναλίνη⁸². Μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 1219 ασθενείς με ΚΑ εκτός νοσοκομείου⁷⁸ καθώς και άλλοι μελετητές⁸³⁻⁸⁴, έδειξαν πως οι ασθενείς με ασυστολία επιβίωναν συχνότερα με τη χρήση βαζοπρεσίνης εν συγκρίσει με την επινεφρίνη.

Ενώ άλλη μελέτη δεν ανέδειξαν διαφορά της επινεφρίνης και της βαζοπρεσίνης στην επιβίωση ακόμη και 30 μέρες μετά την ΚΑ⁸⁵.

Σε άλλη ερευνητική μελέτη των Stefek Grmec και Stefan Mally απέδειξαν την υπεροχή της βαζοπρεσίνης στην ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας και στην 24ωρη επιβίωση έναντι της αδρεναλίνης σε ασθενείς με ανθεκτική ΚΜ⁸⁶.

Πρόσφατα, σε μια μετανάλυση των Laygek et al έδειξε υπεροχή στην επιβίωση των θυμάτων σε ενδονοσοκομειακή ΚΑ εκείνων που θεραπεύτηκαν με βαζοπρεσίνη εν συγκρίσει εκείνων που θεραπεύτηκαν με επινεφρίνη⁸⁷.

Επιπλέον, σε ενήλικες ασθενείς με εξωνοσοκομειακή ΚΑ, μη τραυματικής αιτιολογίας, καταδεικνύεται η υπεροχή των ομάδων που θεραπεύτηκαν με βαζοπρεσίνη εν συγκρίσει με εκείνες που θεραπεύτηκαν μόνο με αδρεναλίνη⁸⁸.

5.1.B Πειραματικές μελέτες

Πειραματικές μελέτες στην ΚΑΑ έδειξαν πως η βαζοπρεσίνη αυξάνει περισσότερο την αιματική ροή στην στεφανιαία και εγκεφαλική κυκλοφορία σε σχέση με την αδρεναλίνη⁸⁹. Ενώ, η βαζοπρεσίνη έδειξε ότι μειώνει τις πνευμονικές πιέσεις σε επίμυες με υποξική πνευμονική υπέρταση, μέσω της ενεργοποίησης των V₁ υποδοχέων⁹⁰. Σε άλλη μια μελέτη ανασκόπησης των AP Cossu et al ανέδειξε ότι σε αριθμό πειραματόζων 433 από 15 ερευνητικές εργασίες, η βαζοπρεσίνη υπερέχει στην επιβίωση, σε

περιπτώσεις αντιμετώπισης του αιμορραγικού σοκ εν σύγκριση με άλλα αγγειοσυσπαστικά⁹¹.

Συνδυασμός αδρεναλίνης-βαζοπρεσίνης σε πειραματικό μοντέλο ανακοπής με κοιλιακή μαρμαρυγή (VF) έναντι βαζοπρεσίνης έδειξε αύξηση της μυοκαρδιακής αιματικής ροής αλλά σημαντική μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής¹³⁸.

Οι μελέτες σε μοντέλα ασφυξίας είναι περιορισμένες και δεν δείχνουν να υπερτερεί η βαζοπρεσίνη σε σχέση με την αδρεναλίνη^{92,93}. Σε ένα άλλα μοντέλα ασφυξίας η βαζοπρεσίνη ήταν εξ ίσου αποτελεσματική με την αδρεναλίνη⁹⁴. Προσφάτως, οι Namara και οι συνεργάτες έδειξαν βελτίωση της επιβίωσης με βαζοπρεσίνη και μετά την ανακοπή ασφυκτικής αιτιολογίας: μειωμένη τροπονίνη και περισσότερη αιμοδυναμική σταθερότητα σε νεογέννητους χοίρους⁹⁵. Σε αρκετές πειραματικές μελέτες ασφυξίας^{68,163} έχει αναδειχθεί η υπεροχή του συνδυασμού της επινεφρίνης με βαζοπρεσίνη στην επιβίωση και τη νευρολογική έκβαση. Πιθανολογείται ότι τα ενδογενή αποθέματα των κατεχολαμινών μετά από καρδιακή ανακοπή ασφυκτικής αιτιολογίας αδειάζουν και η βαζοπρεσίνη είναι περισσότερο αποτελεσματική με παρουσία υψηλών επιπέδων κατεχολαμινών στο πλάσμα. Τέλος, βρέθηκε ότι τρωκτικά που θεραπεύτηκαν με βαζοπρεσίνη είχαν καλύτερα ποσοστά επιβίωσης και μειωμένο τραύμα στον ιππόκαμπο με μειωμένη έκφραση των p38 MAPK και NF-κB δεικτών, μετά από ΚΑ ασφυκτικής αιτιολογίας, εν συγκρίσει με εκείνα που θεραπεύτηκαν με επινεφρίνη⁹⁶.

5.2 Αγγειοδιασταλτικά φάρμακα σε συνδυασμό με Αγγειοσυσπαστικά

Η χορήγηση των αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων κατά τη διάρκεια της ΚΑΑ, μπορεί να μειώσει την αιμάτωση του μυοκαρδίου και του εγκεφάλου και να επιδεινώσει τη διαταραχή της μικροκυκλοφορίας που παρατηρείται⁹⁷. Η συνχορήγηση ενός αγγειοδιασταλτικού παράγοντα μαζί με τα αγγειοσυσπαστικά κατά τη διάρκεια της ΚΑΑ αποτελεί ένα ελκυστικά υποσχόμενο ερευνητικό πεδίο.

Η νιτρογλυκερίνη δεσμεύεται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων και υφίσταται δύο αντιδράσεις αναγωγής για να σχηματίσει μονοξειδίο του αζώτου. Στη συνέχεια το μονοξειδίο του αζώτου μετακινείται εκτός των ενδοθηλιακών κυττάρων και εντός των γειτονικών μυϊκών κυττάρων, όπου προκαλεί χάλαση, προάγοντας το σχηματισμό κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης(c GMP). Η αυξημένη c-GMP ενεργοποιεί τη c-GMP-εξαρτώμενη πρωτεϊνική κινάση και τα συνδεδεμένα με τη c GMP κανάλια ιόντων, αποφωσφορυλιώνουν την ελαφράς αλυσίδα της μυοσίνης, με αποτέλεσμα τη χάλαση του λείου μυός^{97,98}.

Η νιτρογλυκερίνη αποτελεί ένα άμεσο αγγειοδιασταλτικό φάρμακο που ελαττώνει τη διαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας, χωρίς να επηρεάζει ιδιαίτερα τον όγκο παλμού και βελτιώνει τη ροή στα στεφανιαία αγγεία, αυξάνοντας τη ροή του αίματος στις ισχαιμικές περιοχές του μυοκαρδίου. Ελαττώνει τη φλεβική επιστροφή (προφορτίο) και τις περιφερικές αντιστάσεις (μεταφορτίο), βελτιώνει την αιματική ροή στη μικροκυκλοφορία και διαστέλλει τα εγκεφαλικά αγγεία.

Η μείωση αυτή του προφορτίου και του μεταφορτίου μειώνει το καρδιακό έργο και τις ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο⁹⁹. Χρησιμοποιείται κυρίως για την μέτρια αντιυπερτασική της δράση, ενώ είναι πολύ χρήσιμη σε μυοκαρδιακή ισχαιμία, πνευμονικό οίδημα και μετά από επεμβάσεις αορτο-στεφανιαίας παράκαμψης¹⁰⁰.

Η νιτρογλυκερίνη βελτιώνει τις διαταραχές της μικροκυκλοφορίας μετά από τη χορήγηση της βαζοπρεσίνης χωρίς να αναστρέφει τις ωφέλιμες αιμοδυναμικές επιδράσεις της⁹⁹.

Η συνήθης δόση της ενδοφλέβιας έγχυσης είναι 5-100γ /λεπτό. Δρα στα 2-5 λεπτά, ενώ η δράση της υποχωρεί με τη διακοπή της σε λιγότερο από 10 λεπτά⁵⁰.

5.2.A Κλινικές μελέτες

Στη διεθνή βιβλιογραφία δεν υπάρχουν πολλές αναφορές κλινικών περιστατικών, όπου να χρησιμοποιήθηκε η νιτρογλυκερίνη κατά την ΚΑΑ¹⁰¹. Σε μία περίπτωση πρόκειται για παρατεταμένη ΚΑ με μη-απινιδώσιμο ρυθμό, όπου μετά από κύκλους ΚΑΑ με δόσεις επινεφρίνης χορηγήθηκε νιτρογλυκερίνη και ο ασθενής ανέκτησε αυτόματη κυκλοφορία μετά τη χορήγηση της, ύστερα από ένα κύκλο ΚΑΑ¹⁰², ενώ στην άλλη περίπτωση δόθηκαν υψηλές δόσεις νιτρογλυκερίνης για αντιμετώπιση μη ανταποκρινόμενης στην αδρεναλίνη ΚΑ¹⁰³. Απουσιάζουν επίσης από τη βιβλιογραφία μελέτες για την αποτελεσματική δοσολογία της κλινικής χρήσης της

νιτρογλυκερίνης σε ΚΑ ασφυκτικής αιτιολογίας, καθώς και κλινικές μελέτες συνδυασμού νιτρογλυκερίνης και βαζοπρεσίνης σε παιδιά κατά την ΚΑΑ.

5.2.B Πειραματικές μελέτες

Η χρήση της νιτρογλυκερίνης σε συνδυασμό με άλλα αγγειοσυσπαστικά φάρμακα δεν έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές περιπτώσεις ασφυκτικής ΚΑ. Σε μοντέλο ΚΜ ο συνδυασμός βαζοπρεσίνης-νιτρογλυκερίνης συγκρινόμενος με τη βαζοπρεσίνη μόνη της, βρέθηκε να οδηγεί σε στατιστικώς υψηλότερη αιματική ροή στο ενδοκάρδιο της αριστερής κοιλίας¹⁰⁴. Ακόμη, ο συνδυασμός της βαζοπρεσίνης με καθυστερημένη χορήγηση νιτρογλυκερίνης έδωσε στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ανάκτησης αυτόματης κυκλοφορίας σε πειραματικό μοντέλο καρδιακής ανακοπής από ασφυξία¹⁰⁵. Η συγχορήγηση αγγειοσυσπαστικών με ένα αγγειοδιασταλτικό, όπως η νιτρογλυκερίνη, έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την CPP καθώς και τα ποσοστά καλής έκβασης των πειραματοζώων που έχουν υποβληθεί σε πειραματική πρόκληση ΚΑ με μοντέλο ΚΜ¹⁰⁶.

Τελευταία, σε πειραματικό χοίρειο μοντέλο ασφυκτικής αιτιολογίας βρέθηκε ότι ο συνδυασμός της επινεφρίνης με τη βαζοπρεσίνη και τη νιτρογλυκερίνη βελτιώνει τη νευρολογική εκόνα και τα παθολογο-ανατομικά ευρήματα των ζώων, εν συγκρίσει με την επινεφρίνη μόνη της¹⁰⁷.

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

B₁. Εισαγωγή

B₂. Υλικό και Μέθοδοι

B₃. Αποτελέσματα

B₄. Συζήτηση

B₅. Συμπεράσματα

B₆. Βιβλιογραφία

B₁. Εισαγωγή

Η ασφυξία αποτελεί την πιο κοινή αιτία καρδιοαναπνευστικής ανακοπής (ΚΑ) σε βρέφη και παιδιά, ακολουθούμενη από οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια¹⁰⁸, ενώ κυρίως προκαλείται από εισρόφηση ξένου σώματος^{109,110,111}.

Η καρδιακή ανακοπή (ΚΑ) ασφυκτικής αιτιολογίας χαρακτηρίζεται από προοδευτική υποξαιμία και υπερκαπνία, οδηγώντας τελικά το θύμα σε βραδυκαρδία, υπόταση και σε ΚΑ¹¹².

Καθώς ο εγκέφαλος αποτελεί το πιο ευαίσθητο όργανο στην υποξία^{112,113}, υποξαιμική εγκεφαλοπάθεια εμφανίζεται σε περίπου το ήμισυ το ποσοστό των παιδιών μετά από επιτυχή ανάνηψή τους¹¹⁰. Λόγω αυτών των δυσμενών επιπτώσεων οι ερευνητικές προσπάθειες έχουν ως σκοπό τη βελτίωση των αλγορίθμων ανάνηψης για την αποτελεσματική διατήρηση της αιμάτωσης των ζωτικών οργάνων και κυρίως του εγκεφάλου και της καρδιάς¹¹⁴.

Η επινεφρίνη, μία ενδογενής κατεχολαμίνη με ισχυρή άλφα και βήτα αδρενεργική δράση, εξακολουθεί να παραμένει ο αγγειοσυσπαστικός παράγων επιλογής στους παγκόσμιους αλγορίθμους αναζωογόνησης¹¹³. Ωστόσο, η χρήση της έχει αμφισβητηθεί και δεδομένα που υπάρχουν από πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι η επινεφρίνη επηρεάζει τη μικροκυκλοφορία, με αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία του μυοκαρδίου μετά την καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση (ΚΑΑ)^{115, 116}, καθώς και την νευρολογική έκβαση των θυμάτων της ΚΑ^{117,118}.

Η βαζοπρεσίνη, είναι μία ενδογενής ορμόνη, που προκαλεί συστηματική αγγειοσύσπαση (μέσω V1 υποδοχέα), εξασθενεί τη σύνθεση του νιτρικού οξειδίου (NO) και βελτιώνει τα ποσοστά ανάνηψης μετά από παρατεταμένη προσπάθεια αναζωογόνησης^{119,120,121}. Ωστόσο, παρά τη συσσωρευμένη γνώση από κλινικές¹²² και πειραματικές μελέτες^{123,124} δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση της ως εναλλακτική της επινεφρίνης σε ΚΑ ασφυκτικής αιτιολογίας σε παιδιά¹¹³.

Σε μια προσπάθεια να μειωθούν οι αρνητικές συνέπειες τις ισχυρής αγγειοσπαστικής δράσης της βαζοπρεσίνης, προηγούμενες αναφορές έδειξαν ότι η προσθήκη της νιτρογλυκερίνης με την βαζοπρεσίνη μπορεί να αυξήσει την επιβίωση^{125,126}. Η νιτρογλυκερίνη επάγει την αγγειοδιαστολή στη συστηματική, πνευμονική και στεφανιαία κυκλοφορία και μπορεί να συμβάλει στην αύξηση της καρδιακής παροχής^{127,128}.

Στην παρούσα μελέτη συγκρίναμε την νευρολογική έκβαση και την επιβίωση τριών σχημάτων ΚΑΑ, δηλαδή, της επινεφρίνης έναντι της βαζοπρεσίνης και έναντι της βαζοπρεσίνης σε συνδιασμό με νιτρογλυκερίνη σε παιδιατρικό χοίρειο μοντέλο ΚΑ ασφυκτικής αιτιολογίας. Ως δευτερεύοντα στόχο, εξετάσαμε την αιμοδυναμική απάντηση των ζώων κατά τη διάρκεια της ανακοπής, κατά την ΚΑΑ μέχρι και 30 λεπτά μετά την αναζωογόνησή τους, στις τρεις ομάδες.

B₂. Υλικό και Μέθοδοι

Το πειραματικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και τη διεύθυνση Κτηνιατρικής υπηρεσίας της Νομαρχίας Αθηνών (αρ. αδείας Κ/3038/22-4-2008). Τριάντα άρρενες χοίροι^{129,130}, μέσου βάρους 20 κιλών και ηλικίας από 12 έως 15 εβδομάδων συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μελέτη.

Ο χοίρος είναι κατάλληλο ζωικό πρότυπο¹³⁸ για τη μελέτη πολλών ανθρώπινων παθήσεων, καθώς παρουσιάζει ομοιότητες ως προς την ανατομία και φυσιολογία με τον ανθρώπινο οργανισμό. Ιδιαίτερα σε ότι αφορά στο καρδιαγγειακό σύστημα, ο χοίρος προσομοιάζει στον άνθρωπο ως προς την ανατομία της καρδιάς, την τοπογραφία των στεφανιαίων αγγείων, τη λειτουργία των κοιλιών, την ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς^{138,139} και τον τρόπο ανάπτυξης του καρδιαγγειακού και αναπνευστικού συστήματος.

Όλοι οι χοίροι προέρχονταν από την ίδια ζωοκομική μονάδα. Τα ζώα εγκλιματίστηκαν στις συνθήκες του εργαστηρίου μας για μια εβδομάδα πριν το πείραμα. Τα ζώα φυλάσσονταν σε ειδικά κλουβιά μεγέθους ενός τετραγωνικού μέτρου, με θερμοκρασία φύλαξης τους περίπου 22 βαθμούς Κελσίου και με σχετική υγρασία 55%. Καθ' όλη τη διάρκεια παραμονής τους στο εργαστήριο τρέφονταν με μια προτυποποιημένη τροφή. Το προηγούμενο βράδυ πριν από το προγραμματισμένο πείραμα στα ζώα δεν χορηγήθηκε τροφή, ενώ η πρόσβαση τους στο νερό ήταν ελεύθερη.

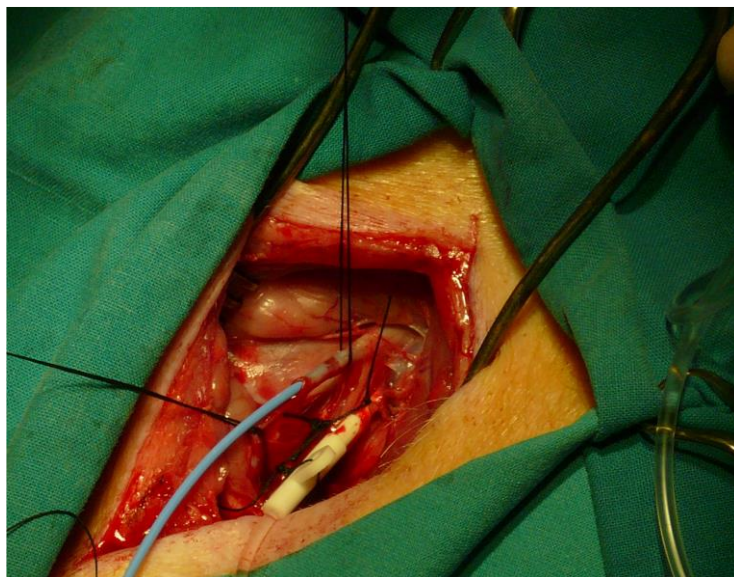
Πειραματικό πρωτόκολλο

Στα ζώα χορηγήθηκε προνάρκωση, ενδομυϊκώς, με μιδαζολάμη 0,5 mg/kg, υδροχλωρική κεταμίνη 10 mg/kg και ατροπίνη 0,05 mg/kg. Ακολούθως, μετά από περίοδο 15 λεπτών μεταφέρθηκαν στο χειρουργείο, τοποθετήθηκαν δύο φλεβοκαθετήρες 20G στις οπίσθιες-έξω ωτιαίες φλέβες (BD Venflon 20GA 1.26IN 67 ml/min) και συνδέθηκαν με ορό NaCl 0,9%. Το τριχωτό της κεφαλής και του θώρακα ξυρίστηκε για την τοποθέτηση αυτοκόλλητων ηλεκτροδίων για παρακολούθηση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος.

Στη συνέχεια, χορηγήθηκε αναισθησία με προποφόλη 1% 2 mg/kg και φεντανύλη 2 γ /kg, ενώ διατηρήθηκε η αυτόματη αναπνοή των πειραματοζώων. Η διασωλήνωση πραγματοποιήθηκε με ενδοτραχειακό σωλήνα με cuff (MLT 4,5 ή 5,0 Oral 27 mm Mallinckrodt Medical) και χρήση λαρυγγοσκοπίου (μεγάλη κυρτή λάμα No5) και επιβεβαιώθηκε η σωστή τοποθέτηση του με ακρόαση των πνευμόνων άμφω. Πρόσθετη δόση προποφόλης, καθώς και ροκουρονίο 1 mg/kg δόθηκε πριν συνδεθούν στον αναπνευστήρα (VentiPac Sims rneuPac) με μίγμα 21% οξυγόνο και αναπνεόμενο όγκο 15 ml/kg. Η αναπνευστική συχνότητα ρυθμίστηκε περίπου σε 16 αναπνοές /min με σκοπό τα πειραματοζώα να διατηρούνται νορμοκαπνικά. Για την καταγραφή του τελοεκπνευστικού διοξειδίου (PETCO₂) συνδέθηκε καπνογράφος (Nihon Kohden Corp) στην άκρη του ενδοτραχειακού σωλήνα, ενώ στην γλώσσα του χοίρου προσαρμόσθηκε ο αισθητήρας του παλμικού οξύμετρου (BM3 Vet Bionet) για συνεχή καταγραφή του κορεσμού του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο. Η συνεχής

καταγραφή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (Mennen Medical, Εννογ, Παπαροστόλου, Greece) πραγματοποιήθηκε με τοποθέτηση ηλεκτροδίων στο θώρακα των ζώων. Η διατήρηση της αναισθησίας έγινε με στάγδην χορήγηση 5 mg/kg/h προποφόλης, 20 γ/kg/h ρεμιφεντανύλης και 0,3 mg/kg/h ροκουρονίου ενώ παράλληλα χορηγήθηκε ενδοφλεβίως κεφουροξίμη 750 mg για χημειοπροφύλαξη.

Ακολούθως, έγινε άσηπτη αποκάλυψη της δεξιάς έσω σφαγίτιδας όπου προωθήθηκε τρίαυλος κεντρικός φλεβικός καθετήρας (Swan-Ganz, 5,5 F, 75 cm, Abbott, Ethicon Mersilk) έως τον δεξιό κόλπο της καρδιάς για συνεχή καταγραφή των πιέσεων του δεξιού κόλπου. Στη συνέχεια, έγινε άσηπτη αποκάλυψη και της ομόπλευρης έσω καρωτίδας, μέσω της οποίας τοποθετήθηκε καθετήρας (Arterial Catheterization Set, 20G, 5 cm. Arrow) στην ανιούσα θωρακική αορτή για συνεχή καταγραφή της συστολικής και διαστολικής πίεσης της αορτής (Εικόνα 1). Καθ' όλη την διάρκεια της ανακοπής και της αναζωογόνησης μετρήθηκε η πίεση πλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων (ΠΠΣΑ), ως η διαφορά πίεσης του δεξιού κόλπου από την πίεση της θωρακικής αορτής στη διαστολική φάση του καρδιακού κύκλου.



Εικόνα 1. Πειραματόζωο με τοποθετημένο αρτηριακό και κεντρικό φλεβικό καθετήρα.

Οι ομάδες θεραπείας είναι οι ακόλουθες:

Τα πειραματόζωα τυχαιοποιήθηκαν με τη χρήση κλειστών φακέλων σε 3 ομάδες: α) την ομάδα της επινεφρίνης (E), β) την ομάδα της βαζοπρεσίνης (B) και την ομάδα της βαζοπρεσίνης με νιτρογλυκερίνη (B+N).

Στην ομάδα E, τα 10 ζώα έλαβαν μία δόση αδρεναλίνης (0,02 mg/kg), διαλυμένη σε 10 ml φυσιολογικό ορού.

Στην ομάδα B τα 10 ζώα έλαβαν βαζοπρεσίνη (0,4 IU/kg) σε 10 ml φυσιολογικού ορού και στην ομάδα B+N, τα 10 ζώα, έλαβαν βαζοπρεσίνη (0,4 IU/kg διαλυμένη σε 10 ml φυσιολογικό ορό) και νιτρογλυκερίνη (7,5 γ/kg).

Η μελέτη ήταν τυφλή όσον αφορά στη χορήγηση φαρμάκων, την καταγραφή και την ανάλυση των δεδομένων και μόνο, η υποψήφια διδάκτωρ (Λέκκα Νεκταρία) γνώριζε την ομάδα στην οποία ανήκε ο κάθε χοίρος, χωρίς να συμμετέχει η ίδια σε ουδεμία προσπάθεια αναζωογόνησης.

Πρωτόκολλο Ασφυξίας

Μετά την αιμοδυναμική σταθεροποίηση των χοίρων, την καταγραφή των αιμοδυναμικών παραμέτρων και τη χορήγηση επιπρόσθετης δόσης ροκουρονίου προκλήθηκε ασφυξία, με απόφραξη του ενδοτραχειακού σωλήνα στην εκπνευστική φάση και αποσύνδεση από τον αναπνευστήρα, με σκοπό την πρόκληση ΚΑ, ενώ διακόπηκε η χορήγηση των ενδοφλέβιων φαρμάκων¹³¹.

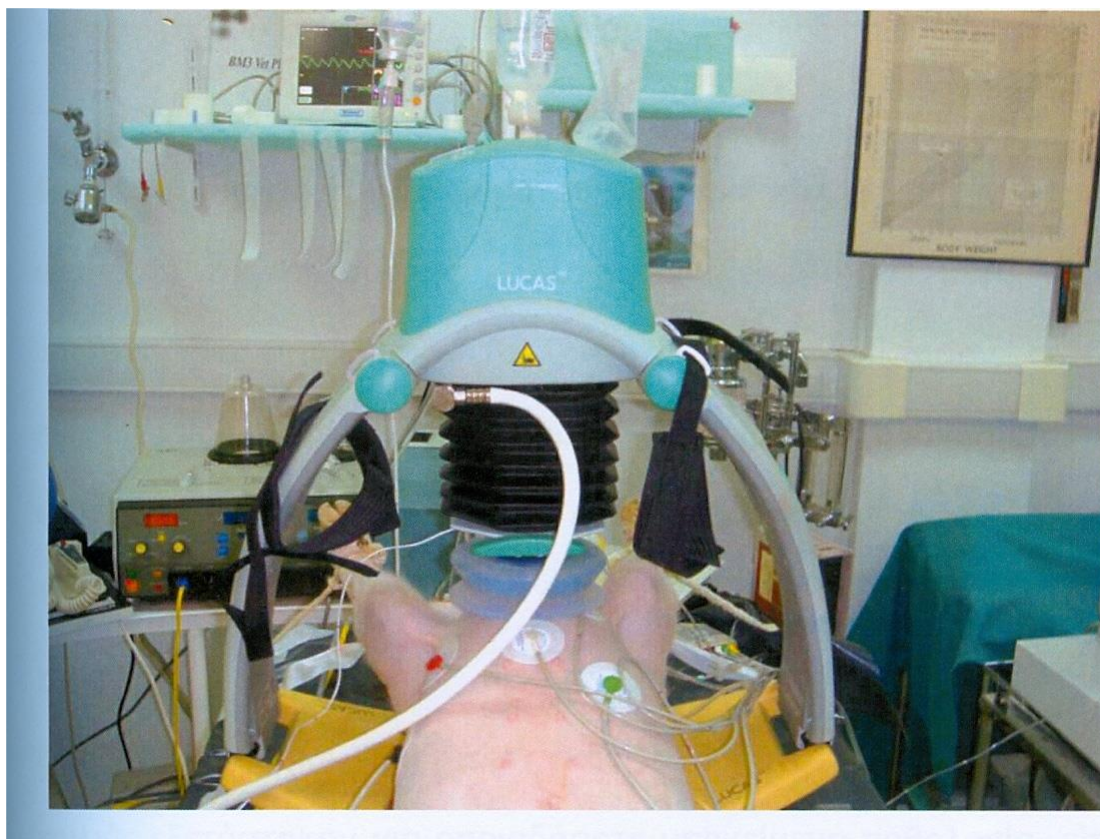
Ως ΚΑ ορίσθηκε η πίεση παλμού της θωρακικής αορτής < 2mmHg, η οποία παρέμεινε αθεράπευτη για 4 min.

Μετά από 4 min ΚΑ ασφυκτικής αιτιολογίας πραγματοποιήθηκε άρση της απόφραξης του τραχειοσωλήνα και έναρξη μηχανικού αερισμού με 100% οξυγόνο, 15 ml/kg αναπνεόμενο όγκο και 16 αναπνοές/min, ώστε να επιτευχθεί νορμακαπνία. Και οι 3 ομάδες αναζωογονήθηκαν σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες¹²¹.

Οι θωρακικές συμπίεσεις σε όλες τις ομάδες πραγματοποιήθηκαν με συχνότητα 100/min με την συσκευή LUCAS (LUCAS Chest Compression System, Creece). Σε κάθε ομάδα χορηγήθηκε το αντίστοιχο φάρμακο, περιφερικώς και ακολούθως 2 min θωρακικών συμπίεσεων. (Εικόνα 2)

Σε περίπτωση κοιλιακής μαρμαρυγής ή άσφυγμης κοιλιακής ταχυκαρδίας έγινε απινιδισμός με 4 j/kg. Σε περίπτωση ασυστολίας ή άσφυγμης ηλεκτρικής δραστηριότητας πραγματοποιήθηκαν θωρακικές συμπίεσεις για 2 min και στη συνέχεια έγινε επανεκτίμηση του ρυθμού. Η ακολουθία θωρακικών συμπίεσεων (ΘΣ) επαναλαμβάνονταν 3 φορές, εφόσον το ζώο δεν ανακτούσε αυτόματη κυκλοφορία. Ως

ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας ορίστηκε η μέση αρτητική πίεση >50 mmHg για τουλάχιστον 10 λεπτά. Τέλος των



Εικόνα 2. Ο μηχανικός θωρακικός συμπιεστής που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη μας.

προσπαθειών ορίστηκε ή η ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας ή η εμφάνιση Ασυστολίας ή Κοιλιακής Μαρμαρυγής μετά από τους 3 κύκλους αναζωογόνησης.

Στους χοίρους που ανέκτησαν αυτόματη κυκλοφορία χορηγήθηκαν έγχυση φυσιολογικού ορού και προποφόλης 2 mg/kg/h, ενώ παρακολουθήθηκαν για 30 λεπτά έως ότου σταθεροποιηθούν αιμοδυναμικά. Στα ζώα δε δόθηκαν επιπλέον, έκτοτε κανένα αγγειοσυσπαστικό ή αντιαρρυθμικό φάρμακο. Στη συνέχεια, αφαιρέθηκαν οι καθετήρες των μεγάλων αγγείων

και έγινε άσηπτη συρραφή των χειρουργικών τομών, διακόπηκε η χορήγηση προποφόλης και οι χοίροι σκεπάστηκαν με κουβέρτα για αποκατάσταση της θερμοκρασίας τους. Η αναλγησία επιτεύχθηκε με ενδομυϊκή χορήγηση δικλοφαινάκης 75 mg και παρακεταμόλης 500 mg. Ακολούθως, έγινε προσπάθεια αποσύνδεσης από τον αναπνευστήρα και αποσωλήνωσης με την βοήθεια αναισθησιολογικού συστήματος Mapleson και εφαρμογή υποβοηθούμενου αερισμού με FiO₂ 100%. αμέσως μετά την εμφάνιση του αντανακλαστικού της κατάποσης στα ζώα χορηγήθηκαν αντίδοτα 0,2 mg/kg ατροπίνη και νεοστιγμίνη 0.05mg/kg. Η αποσωλήνωση έγινε εφόσον υπήρξαν ικανοποιητικό βάθος αναπνοής και ο κορεσμός του οξυγόνου ήταν μεγαλύτερος από 97%. Τα ζώα που ανέκτησαν αυτόματη κυκλοφορία παρακολουθήθηκαν για 24 ώρες και έγινε νευρολογική εκτίμηση, με νευρολογικό score¹³², που έχει αναπτυχθεί στο εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας του Πανεπιστημίου Αθηνών (Πίνακας 1).

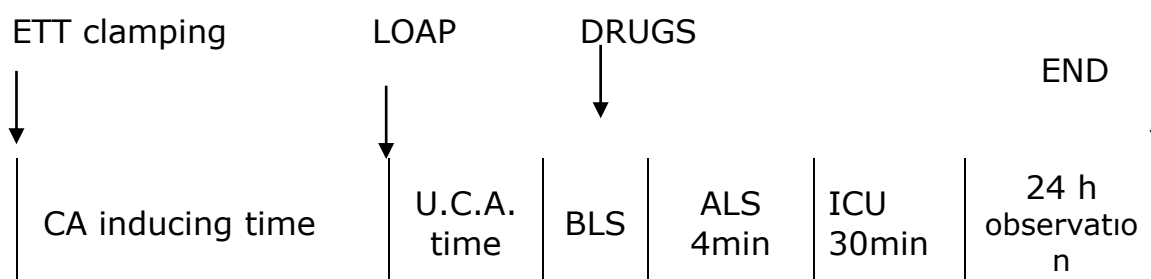
ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ	ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗ		
	0	10	20
Στάση σώματος	<i>Πλάγια</i>	Προσπάθεια για όρθια στάση	Όρθια στάση
Βηματισμός	Όχι	Αταξικός	Φυσιολογικός
Αντίδραση	Σε κανένα ερεθίσμα	Στα επώδυνα ερεθίσματα	Σε όλα τα ερεθίσματα
Κόρες	Μυδρίαση	Ανισοκορία	Φυσιολογικές
Σπασμοί	Γενικευμ.	Τονικοκλονικοί	Όχι

Πίνακας 1. Νευρολογική Κλίμακα Εγρήγορσης/
ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗ

Σε περίπτωση μη επιτυχούς αποσωλήνωσής τους γινόταν ευθανασία και νεκροτομικός έλεγχος. Τα ζώα που επέζησαν 2 ώρες μετά από τη αποσωλήνωσή τους μεταφέρθηκαν στο κλουβί τους, με ελεύθερη πρόσβαση σε νερό και τροφή. Στα ζώα που επιβίωσαν για 24 ώρες, δόθηκε προνάρκωση και χορηγήθηκε πυκνό διάλυμα θειοπεντάλης με σκοπό την ευθανασία των χοίρων και την παθολογοανατομική εξέταση των ιστών. Στην νεκροτομή εξετάστηκαν τα όργανα της κοιλίας και του θώρακα, για οποιαδήποτε υποκείμενη παθολογία και για καταγραφή τραυμάτων εξαιτίας των προσπαθειών αναζωογόνησης. Το όργανο που αφαιρέθηκε ήταν ο εγκέφαλος. Τοποθετήθηκε σε διάλυμα παραφορμαλδεΰδης 10% για τουλάχιστον 72 ώρες. Ο εγκέφαλος κόπηκε στα 2 ημισφαίρια. Στη μελέτη μας χρησιμοποιήσαμε μόνο το αριστερό ημισφαίριο από το οποίο κόπηκαν 4 τεμάχια που περιελάμβαναν αντίστοιχα τις υπό μελέτη περιοχές: ιππόκαμπος, μετωπιαίος φλοιός, κροταφικός φλοιός και παρεγκεφαλίδα. Τα ιστικά τεμάχια υπέστησαν ειδική διαδικασία μονιμοποίησης με διαδοχική αφυδάτωση και βυθίστηκαν στην παραφίνη. Αργότερα, ελήφθησαν τομές των 0,4μm ανά ιστικό τεμάχιο. Οι τομές χρησιμοποιήθηκαν στην χρώση Αιματοξυλίνης – Ηωσίνης για την εκτίμηση των ισχαιμικών αλλοιώσεων των νευρώνων, των συμφορημένων τριχοειδών και του οιδήματος. Οι βλάβες εκτιμήθηκαν τυφλά από ιστοπαθολόγο χρησιμοποιώντας ένα ιστοπαθολογικό score που έχει ήδη περιγραφεί^{133,134}. Κατά την μικροσκόπηση οι ισχαιμικές αλλοιώσεις των νευρώνων αναγνωρίζονται από την ύπαρξη του πυκνωτικού πυρήνα ή την απουσία πυρήνα μαζί με εξοιδημένο ηωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα. Ακόμη, αξιολογείται η ύπαρξη συμφορημένων

τριχοειδών και οιδήματος. Η βλάβη βαθμονομήθηκε με ένα σύστημα από 1 έως 4, ανάλογα με το βαθμό βαρύτητας: ελάχιστη=1+; μέτρια=2+; σοβαρή=3+; και μέγιστη=4+. Στη συνέχεια, το score βαρύτητας πολλαπλασιάστηκε με έναν παράγοντα ανάλογο με τον τύπο της βλάβης (οίδημα x1, ισχαιμική νευρωνική αλλοίωση x4 και συμφορημένα τριχοειδή x1). Το συνολικό ιστοπαθολογικό score ήταν το άθροισμα των επιμέρους score των τεσσάρων περιοχών.

ΣΧΗΜΑΤΙΚΑ ΤΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ:



ETT: Endotracheal tube clamping (απόφραξη ενδοτραχειακού σωλήνα), LOAP: Loss of aortic pulsations (χρονική στιγμή ΚΑ), UCA time: untreated cardiac arrest time (4 λεπτά μη θεραπευτική ΚΑ), BLS: Basic life support (2 λεπτά βασικής ΚΑΑ), ALS: Advanced life support algorithms (4 λεπτά εξειδικευμένης ΚΑΑ), ICU: Intensive care unit (Εντατική παρακολούθηση των ζώων), Total asphyxial time interval (Συνολικός χρόνος ασφυξίας): CA inducing time (χρόνος μέχρι να προκληθεί ΚΑ).

Στατιστική Ανάλυση

Οι διαφορές μεταξύ των ομάδων θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές, αν η μηδενική υπόθεση μπορούσε να απορριφθεί με διάστημα >95% ($p < 0.05$), (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Όλη η στατιστική επεξεργασία πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του SPSS, έκδοση VR 17.00.

Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές και ως ποσοστά για τα κατηγορικά δεδομένα.

Η στατιστική δοκιμασία one-sample Kolmogorov-Smirnov tests χρησιμοποιήθηκε για την κανονική κατανομή των παραμέτρων. Οι συγκρίσεις των μετρήσεων στο χρόνο μεταξύ των 3 ομάδων έγινε με το ANOVA test. Ενώ, οι κατά ζεύγη συγκρίσεις εκτελέστηκαν χρησιμοποιώντας το post-hoc Bonferroni test. Δοκιμή Kruskal-Wallis and Mann-Whitney test χρησιμοποιήθηκαν σε περίπτωση παραβίασης της ομαλότητας. Για να εκτιμηθεί η συσχέτιση ανάμεσα στο νευρολογικό και ιστοπαθολογικό score χρησιμοποιήθηκε το Pearson Correlation Coefficient. Για την διαχρονική σύγκριση των μεταβλητών ανά ομάδα θα χρησιμοποιήσουμε το μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα με επαναληπτικές μετρήσεις (One factor Repeated Measures ANOVA) .

B3. Αποτελέσματα

Αρχικές αιμοδυναμικές μετρήσεις

Στα πλαίσια της τυχαιοποίησης και αποτελεσματικής ομαδοποίησης του δείγματος, έγινε έλεγχος της καρδιακής συχνότητας, της συστολικής αορτικής πίεσης, της διαστολικής αορτικής πίεσης, της μέσης αορτικής πίεσης, της διαστολικής

και συστολικής πίεσης δεξιού κόλπου, της πίεσης πλήρωσης στεφανιαίων αγγείων, της μερικής πίεσης του οξυγόνου και του διοξειδίου του άνθρακα, του τελοεκπνευστικού διοξειδίου του άνθρακα, του βάρους και του ΡΗ του αρτηριακού δείγματος αίματος. Οι αρχικές αιμοδυναμικές μετρήσεις δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων όπως φαίνεται στον πίνακα 2.

		Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	p-value
ΚΣ	E	119,50	21,44	ΜΣΣ
	B	123,70	5,33	
	B+N	119,20	13,36	
ΣΑΠ	E	102,60	10,06	ΜΣΣ
	B	91,00	11,88	
	B+N	94,00	12,75	
ΔΑΠ	E	71,10	5,45	ΜΣΣ
	B	65,00	8,83	
	B+N	70,40	14,77	
ΜΑΠ	E	81,30	5,56	ΜΣΣ
	B	73,30	9,33	
	B+N	77,20	16,71	
ΠΠΣΑ	E	62,00	5,08	ΜΣΣ
	B	57,30	8,26	
	B+N	63,90	14,16	
ΕΤCO2	E	38,20	5,87	ΜΣΣ
	B	40,30	4,11	
	B+N	41,00	4,14	
ΡΗ	E	7,43	,06	ΜΣΣ
	B	7,41	,06	
	B+N	7,40	,03	

		Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	p-value
PCO₂	E	35,54	5,23	ΜΣΣ
	B	39,60	4,03	
	B+N	41,00	2,54	
PO₂	E	134,80	13,62	ΜΣΣ
	B	128,50	18,76	
	B+N	138,30	11,87	
Βάρος (Kg)	E	20,19	1,55	ΜΣΣ
	B	19,82	,97	
	B+N	21,08	2,00	
ΔΠΔΚ	E	7,80	1,23	ΜΣΣ
	B	7,70	1,34	
	B+N	7,20	,79	
ΣΠΔΚ	E	12,00	,82	ΜΣΣ
	B	13,20	,92	
	B+N	12,40	1,96	

Πίνακας 2. Αρχικές αιμοδυναμικές μετρήσεις των τριών ομάδων.

E= επινεφρίνη, **B**= βαζοπρεσίνη, **B+N**= βαζοπρεσίνη και νιτρογλυκερίνη, **ΚΣ**=καρδιακή συχνότητα (σφύξεις/λεπτό), **ΣΑΠ**=συστολική αρτητική πίεση (mmHg), **ΔΑΠ**=Διαστολική αρτητική πίεση (mmHg), **ΜΑΠ**=Μέση Αορτική Πίεση (mmHg), **ΔΠΔΚ**= διαστολική πίεση δεξιού κόλπου (mmHg), **ΣΠΔΚ**= συστολική πίεση δεξιού κόλπου (mmHg), **ΠΠΣΑ**=Πίεση πλήρωσης στεφανιαίων αγγείων (mmHg), **ΡΟ₂** =μερική πίεση οξυγόνου (mmHg), **PCO₂**= μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα (mmHg), **ETCO₂** =τελοεκπνευστικό διοξείδιο του άνθρακα (mmHg), **ΜΣΣ**=μη στατιστικά σημαντικό.

Μετρήσεις κατά την Καρδιοαναπνευστική Ανακοπή

Η μέση χρονική διάρκεια από την απόφραξη του ενδοτραχειακού σωλήνα μέχρι το 4^ο αθεράπευτο λεπτό της ΚΑ ήταν ακολούθως στις τρεις ομάδες: ομάδα επινεφρίνης 13.18±1.68 λεπτά, ομάδα Βαζοπρεσίνης 12.97±1.42 λεπτά, ομάδα Βαζοπρεσίνης – Νιτρογλυκερίνης 12.80±1.88 λεπτά.

Στον πίνακα 3 φαίνονται οι ρυθμοί κατά την ΚΑ και στο 4ο λεπτό αθεράπευτης ΚΑ για τις τρεις ομάδες.

ΟΜΑΔΑ	ΕΠΙΝΕΦΡΙΝΗ	ΒΑΖΟΠΡΕΣΙΝΗ	ΒΑΖΟΠΡΕΣΙΝΗ+ΝΙΤΡΟΓΛΥΚΕΡΙΝΗ
Πριν ασφυξία	NSR (10)	NSR (10)	NSR (10)
ΚΑ	ΡΕΑ (6)	ΡΕΑ (8)	ΡΕΑ (9)
	ΑΣΥΣΤΟΛΙΑ(2)	VF (2)	VF (1)
	VF (2)		
πριν ΚΑΑ	VF (8)	VF (6)	ΡΕΑ (5)
	ΑΣΥΣΤΟΛΙΑ(2)	ΡΕΑ (2)	VF (5)
		ΑΣΥΣΤΟΛΙΑ(2)	

Πίνακας 3. ECG ρυθμοί: πριν ασφυξίας χρονική στιγμή; **ΚΑ:** χρονική στιγμή καρδιακής ανακοπής; **πριν-ΚΑΑ;** άμεσα πριν καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση;

NSR: Φλεβοκομβικός ρυθμός, **ΡΕΑ:** άσφυγμη ηλεκτρική δραστηριότητα, **VF:** κοιλιακή μαρμαρυγή.

Στο τέλος του 4ου λεπτού της αθεράπευτης ΚΑ, και σε σύγκριση με τις αρχικές μετρήσεις η μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ) μειώθηκε από 81.30 ± 5.56 σε 9 ± 7.38 mmHg στην ομάδα της επινεφρίνης και από 73.3 ± 9.33 σε 14.80 ± 0.96 mmHg στην ομάδα της Βαζοπρεσίνης και από 77.20±16.71 σε 14.30±1.57 mm Hg στην ομάδα Βαζοπρεσίνης - Νιτρογλυκερίνης (p =ΜΣΣ). (πίνακας 4).

	ΜΑΠ	SD	p-value
	αρχική ΜΑΠ		
ΕΠΙΝΕΦΡΙΝΗ	81.30	5.56	0.101
ΒΑΖΟΠΡΕΣΙΝΗ	73.30	9.33	
ΒΑΖΟΠΡΕΣΙΝΗ+ΝΙΤΡΟΓΛΥΚΕΡΙΝΗ	77.20	16.71	
ΜΑΠ 4^ο αθεράπευτο λεπτό ΚΑ			
ΕΠΙΝΕΦΡΙΝΗ	9.00	7.38	0.072
ΒΑΖΟΠΡΕΣΙΝΗ	14.80	0.92	
ΒΑΖΟΠΡΕΣΙΝΗ-ΝΙΤΡΟΓΛΥΚΕΡΙΝΗ	14.30	1.57	

Πίνακας 4. Όλες οι τιμές παρουσιάζονται σαν μέση τιμή και τυπική απόκλιση (SD)

Η ΠΠΣΑ αρχικά με την απόφραξη του τραχειοσωλήνα αυξήθηκε από την αρχική τιμή, ενώ σταδιακά μετά το τέταρτο λεπτό της ασφυξίας άρχισε να μειώνεται. Στο δεύτερο λεπτό ασφυξίας η ΠΠΣΑ στην ομάδα της αδρεναλίνης ήταν 84,00+17,36 mmHg, στην ομάδα της βαζοπρεσίνης 79,60+32,27 και στην ομάδα της βαζοπρεσίνης-νιτρογλυκερίνης 70,50+36,86 mmHg (p=ΜΣΣ). Κατά τη διάρκεια των 4 λεπτών της αθεράπευτης ΚΑ μειώθηκε αιφνιδίως η ΠΠΣΑ και στις 3 ομάδες, ενώ παρέμεινε μεταξύ 0.30 και 1.63 mmHg στο 4^ο λεπτό της αθεράπευτης ΚΑ (p=0.225).

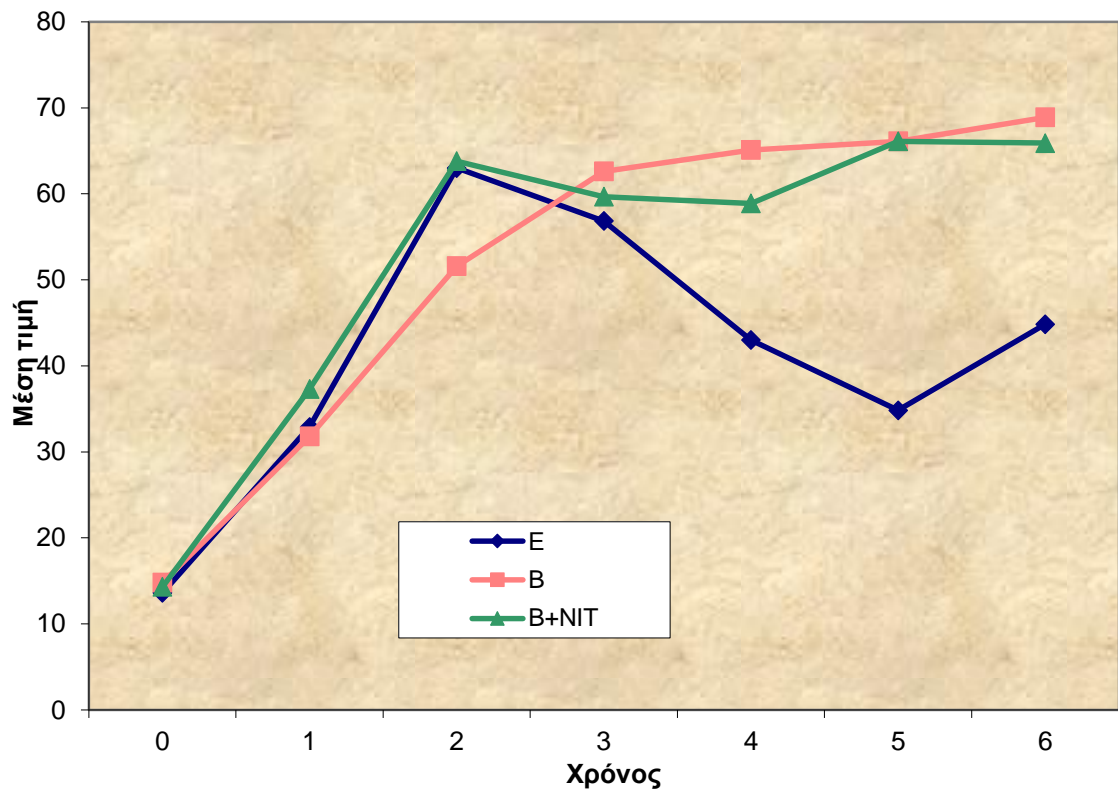
Στο τέλος του 4^{ου} αθεράπευτου λεπτού υπερκαπνία σημειώθηκε και στις τρεις ομάδες, όπως φαίνεται και στον πίνακα 5.

4^{ου} αθεράπευ το λεπτό	PCO₂ E	103,20	SD: 22,07	p =ΜΣΣ
	PCO₂ B	84,90	SD: 17,34	
	PCO₂ B+NIT	95,40	SD: 12,77	

Πίνακας 5. Η μέση τιμή του PCO₂ παρουσιάζεται με μονάδα μέτρησης mmHg±τυπική απόκλιση (SD).

Μετρήσεις κατά την Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση

Κατά τη διάρκεια της ΚΑΑ στο τέλος του πρώτου κύκλου (2^ο λεπτό της ΚΑΑ) η ΜΑΠ αυξάνει σε όλες τις ομάδες, ενώ παραμένει υψηλότερη στην ομάδα της βαζοπρεσίνης (P=0.021) και της βαζοπρεσίνης+νιτρογλυκερίνης (P=0.05) στο 5^ο λεπτό της ΚΑΑ (E: 34.83±8.75 mmHg, B: 66.10±28.66 mmHg, B+N: 66.11±32.73 mmHg), όπως φαίνεται στην εικόνα 3.



Εικόνα 3. Στον κάθετο άξονα παρουσιάζεται η μέση τιμή της μέσης αρτηικής πίεσης (ΜΑΠ) σε mmHg και στον οριζόντιο άξονα ο χρόνος κατά την ΚΑΑ σε λεπτά (min).

Συγκρίνουμε τις απόλυτες τιμές της ΜΑΠ ανάμεσα στις 3 ομάδες σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά, όπως βλέπουμε στον πίνακα 6. Δεν χρησιμοποιούμε το μικτό μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά δύο παράγοντες για να ελέγξουμε την αλληλεπίδραση ανάμεσα στον παράγοντα παρέμβαση και τον παράγοντα χρόνο διότι έχουμε διαφορετικό αριθμό παρατηρήσεων σε κάθε χρονική στιγμή και κάθε ομάδα. Τέλος, παραθέτουμε τη μέγιστη μέση τιμή ΜΑΠ_{max} κατά τη διάρκεια της ΚΑΑ που πέτυχαν τα ζώα της κάθε ομάδας και την τελική μέση τιμή ΜΑΠ_{last} που είχαν τα ζώα στο τέλος της αναζωογόνησης τους στην κάθε ομάδα.

ΧΡΟΝΟΣ	ΟΜΑΔΑ	Μέση τιμή ΜΑΠmm Hg	Τυπική Απόκλιση	p-value
0	αδρεναλίνη	13,60	1,58	0,149
	βαζοπρεσίνη	14,80	,92	
	Βαζοπρεσίνη-νιτρογλυκερίνη	14,30	1,57	
1	αδρεναλίνη	32,90	8,23	0,715
	βαζοπρεσίνη	31,80	4,05	
	Βαζοπρεσίνη-νιτρογλυκερίνη	37,30	21,75	
2	αδρεναλίνη	63,00	24,03	0,464
	βαζοπρεσίνη	51,60	19,17	
	Βαζοπρεσίνη-νιτρογλυκερίνη	63,80	42,47	
3	αδρεναλίνη	56,83	25,17	0,892
	βαζοπρεσίνη	62,60	20,02	
	Βαζοπρεσίνη-νιτρογλυκερίνη	59,67	27,78	
4	αδρεναλίνη	43,00	17,92	0,198
	βαζοπρεσίνη	65,10	31,04	
	Βαζοπρεσίνη-νιτρογλυκερίνη	58,89	27,52	
5	αδρεναλίνη	34,83	8,75	0,006
	βαζοπρεσίνη	66,10	28,66	
	Βαζοπρεσίνη-νιτρογλυκερίνη	66,11	32,73	
6	αδρεναλίνη	44,83	30,14	0,322
	βαζοπρεσίνη	68,90	30,16	
	Βαζοπρεσίνη-νιτρογλυκερίνη	65,89	33,91	
Μέγιστη τιμή	αδρεναλίνη	64,20	22,70	0.414
	βαζοπρεσίνη	82,00	26,85	
	Βαζοπρεσίνη-νιτρογλυκερίνη	78,10	40,58	
Τελική τιμή	αδρεναλίνη	56,10	27,69	0.465
	βαζοπρεσίνη	68,90	30,16	
	Βαζοπρεσίνη-νιτρογλυκερίνη	74,90	42,83	

Πίνακας 6. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΜΑΠ ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΙΣ ΟΜΑΔΕΣ.

Συγκρίνουμε τον δείκτη ΜΑΠ στο τέταρτο αθεράπευτο λεπτό με τους χρόνους του 1^{ου} και 2^{ου} λεπτού αναζωογόνησης, ΜΑΠmax και ΜΑΠlast για κάθε ομάδα ξεχωριστά, σύμφωνα με τον πίνακα 7.

	Ε		
	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	p-value
ΜΑΠ 4 ^ο αθεράπ	13,60	1,58	---
ΜΑΠ1 (n=10)	32,90	8,23	<0.0005
ΜΑΠ2 (n=10)	63,00	24,03	<0.0005
ΜΑΠmax (n=10)	64,20	22,70	<0.0005
ΜΑΠlast (n=10)	56,10	27,69	0.001

Πίνακας 7.

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά του 4^{ου} αθεράπευτου λεπτού με όλες τις χρονικές εκτιμήσεις για την ομάδα της επινεφρίνης.

Ακόμη, παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά του 4^{ου} αθεράπευτου με όλες τις χρονικές εκτιμήσεις για την ομάδα βαζοπρεσίνης (πίνακας 8).

	ΒΑΖΟΠΡΕΣΙΝΗ		
	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	p-value
ΜΑΠ 4 ^{ου} αθέραπ.	14,80	,92	---
ΜΑΠ1 (n=10)	31,80	4,05	<0.0005
ΜΑΠ2 (n=10)	51,60	19,17	<0.0005
ΜΑΠmax (n=10)	82,00	26,85	<0.0005
ΜΑΠlast (n=10)	68,90	30,16	<0.0005

Πίνακας 8.

Τέλος, παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά του 4^{ου} αθεράπευτου λεπτού με όλες τις χρονικές εκτιμήσεις για την ομάδα Βαζοπρεσίνη+Νιτρογλυκερίνη, σύμφωνα με τον 9 πίνακα.

ΒΑΖΟΠΡΕΣΙΝΗ+ΝΙΤΡΟΓΛΥΚΕΡΙΝΗ			
	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	p-value
ΜΑΠ4 ^{ου} αθεράπευτου	14,30	1,57	---
ΜΑΠ1 (n=10)	37,30	21,75	0,010
ΜΑΠ2 (n=10)	63,80	42,47	0,005
ΜΑΠmax (n=10)	78,10	40,58	0,001
ΜΑΠlast (n=10)	74,90	42,83	0,002

Πίνακας 9.

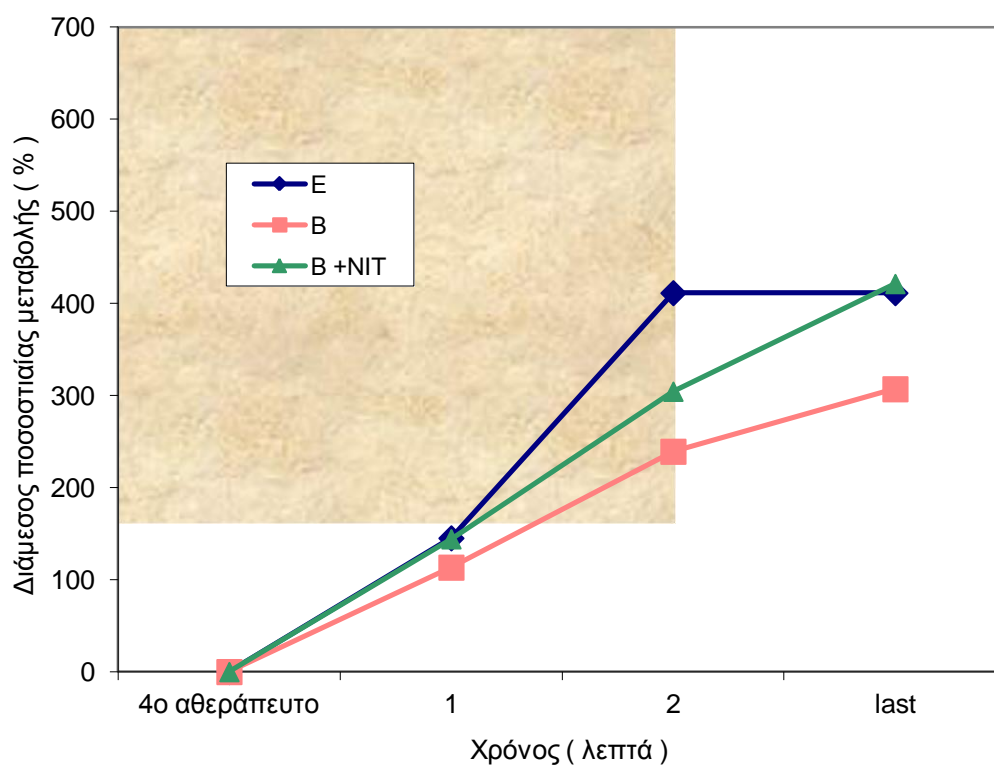
Για να μελετήσουμε τις διαφορές ανάμεσα στις 3 ομάδες της ποσοστιαίας μεταβολής απο το 4^ο αθεράπευτο στις διάφορες χρονικές εκτιμήσεις θα χρησιμοποιήσουμε το Kruskal-Wallis test. Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις σύμφωνα με το Mann-Whitney test (πίνακας 10).

% μεταβολή ΜΑΠ από το 4 ^ο αθεράπευτο.	E		B		B+N		p- value
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	
1 λεπτό ΚΑΑ	145,24	104,9 1	113,39	51,99	144,23	187,3 8	0,608
2 λεπτό ΚΑΑ	411,46	271,2 8	239,29	148,9 7	304,49	548,4 2	0,513
max	411,46	249,5 5	518,75	352,6 8	485,71	542,1 4	0,511
last	411,46	343,9 0	307,14	347,5 4	421,43	536,3 7	0.474

Πίνακας 10.

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες της ποσοστιαίας μεταβολής απο το 4^ο

αθεράπευτο στο 1^ο και 2^ο λεπτό της ΚΑΑ και στις τιμές max και last για τη ΜΑΠ.



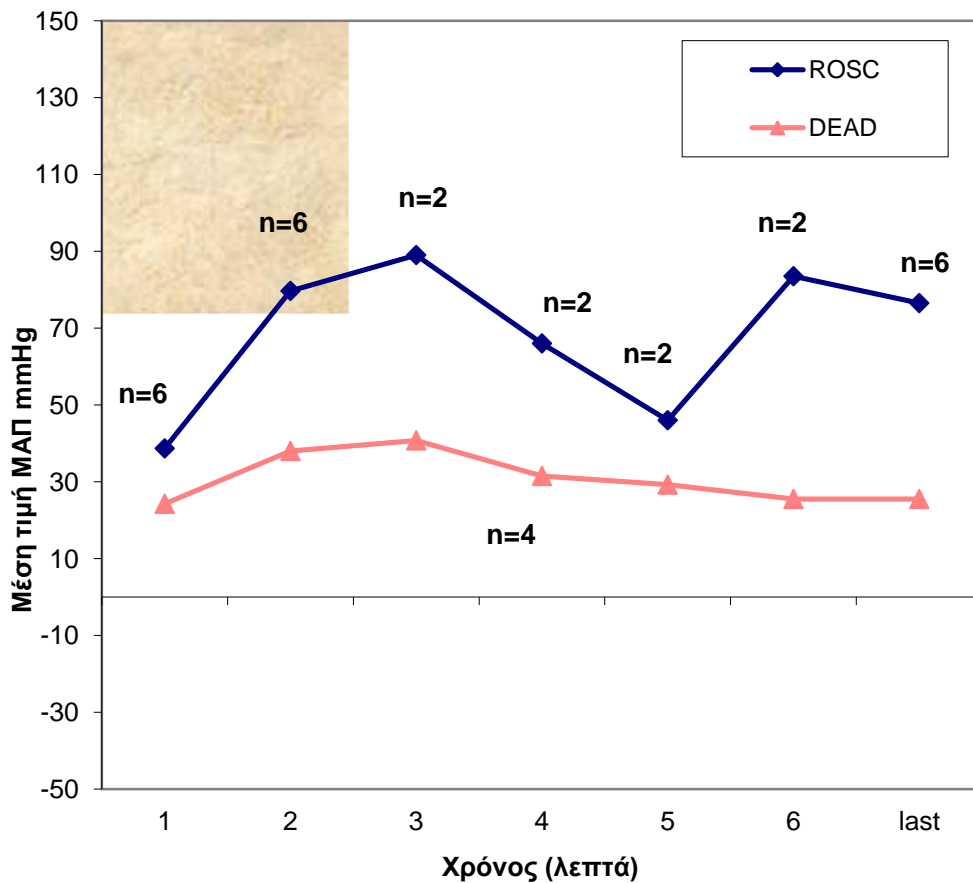
Εικόνα 4.

Για να μελετήσουμε τις διαφορές ανάμεσα στις 3 ομάδες της ποσοστιαίας μεταβολής απο το 4^ο αθεράπευτο στις διάφορες χρονικές εκτιμήσεις θα χρησιμοποιήσουμε μοντέλο ANOVA. Οι κατα ζεύγη συγκρίσεις θα γίνουν με το Bonferroni test σύμφωνα με τον 11. πίνακα. Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες της ποσοστιαίας μεταβολής απο το 4^ο αθεράπευτο στο 1^ο και 2^ο λεπτό στις τιμές ΜΑΠmax και ΜΑΠlast.

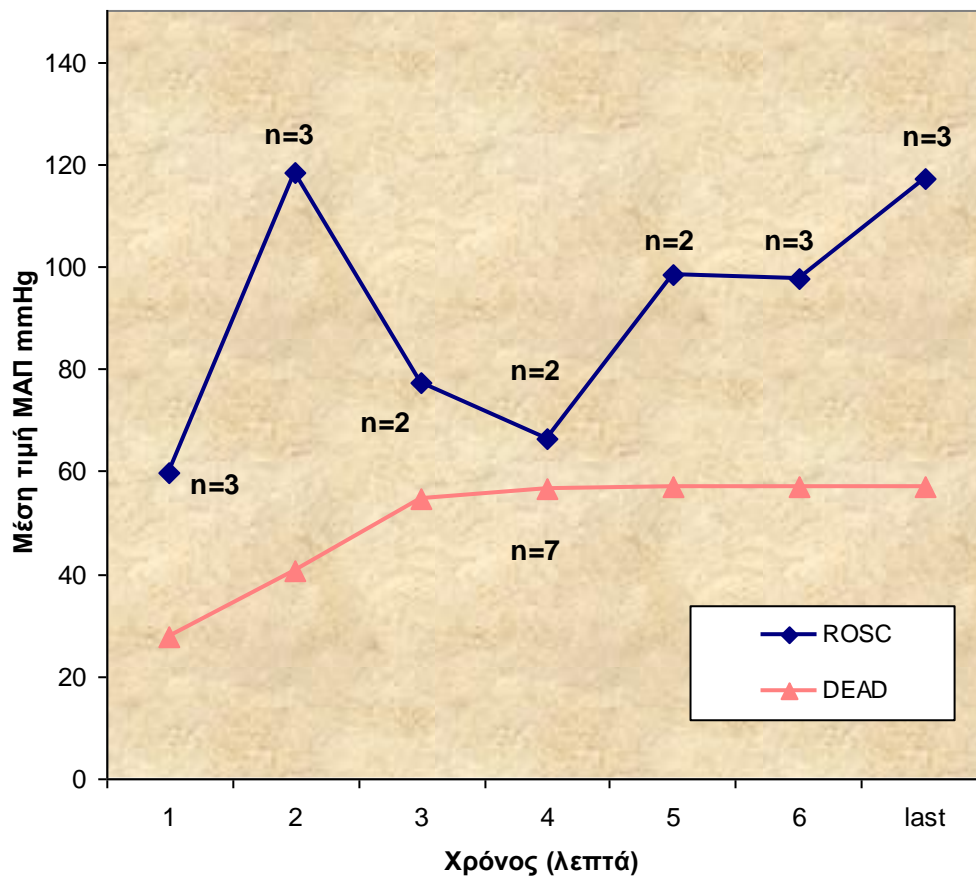
ΜΑΠ	Mean	SD	p-value
	% Ανακοπήs-1min		
E	145,24	70,91	0,394
B	116,30	35,91	
B+N	167,00	160,35	
	% ανακοπήs-2 min		
E	358,90	153,99	0,215
B	249,10	123,83	
B+N	360,17	314,86	
	% ανακοπήs-max		
E	367,59	142,79	0.441
B	454,82	185,09	
B+N	468,02	321,74	
	% ανακοπήs-last		
E	306,28	183,99	0.524
B	361,08	192,03	
B+N	445,14	336,76	

Πίνακας 11.

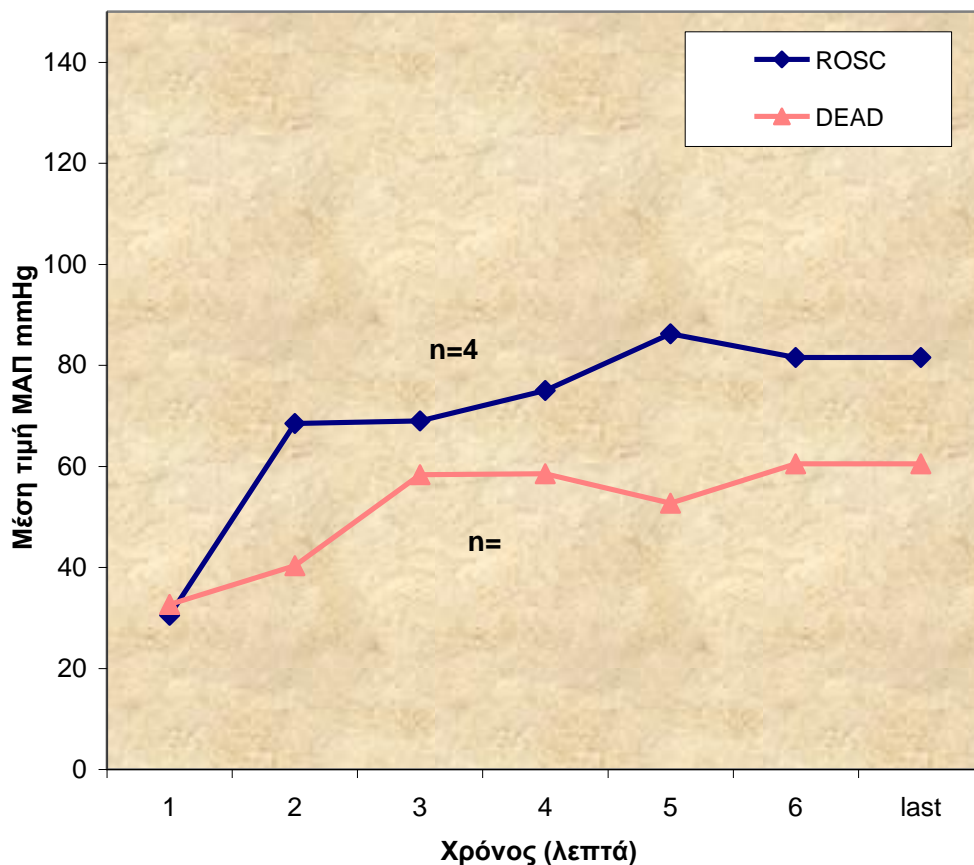
Οι μέγιστες τιμές της ΜΑΠ στην ομάδα της E ήταν για τα ζώα που επέζησαν 79.67 ± 14.18 mmHg και 40.25 ± 3.3 mmHg στα ζώα που πέθαναν ($P < 0.0005$). Οι αντίστοιχες τιμές για τα ζώα της βαζοπρεσίνης ήταν 106.25 ± 0.96 mmHg για τα ζώα που επέζησαν και 66.50 ± 23.89 mmHg ($P < 0.012$) για τα ζώα που πέθαναν. Στην ομάδα της βαζοπρεσίνης+νιτρογλυκερίνης οι αντίστοιχες τιμές ήταν 118.33 ± 32.24 mmHg έναντι 61.14 ± 30.87 mmHg ($P = 0.029$) για τα ζώα που επέζησαν και πέθαναν (εικόνα 5, 6, 7).



Εικόνα 5. Διακύμανση της ΜΑΠ στην ομάδα της Ε κατά την ΚΑΑ, των ζώων που πέθαναν (DEAD) και των ζώων που επέζησαν (ROSC)



Εικόνα 6. Διακύμανση της ΜΑΠ στην ομάδα της Β-Ν κατά την ΚΑΑ, των ζώων που πέθαναν (DEAD) και των ζώων που επέζησαν (ROSC)



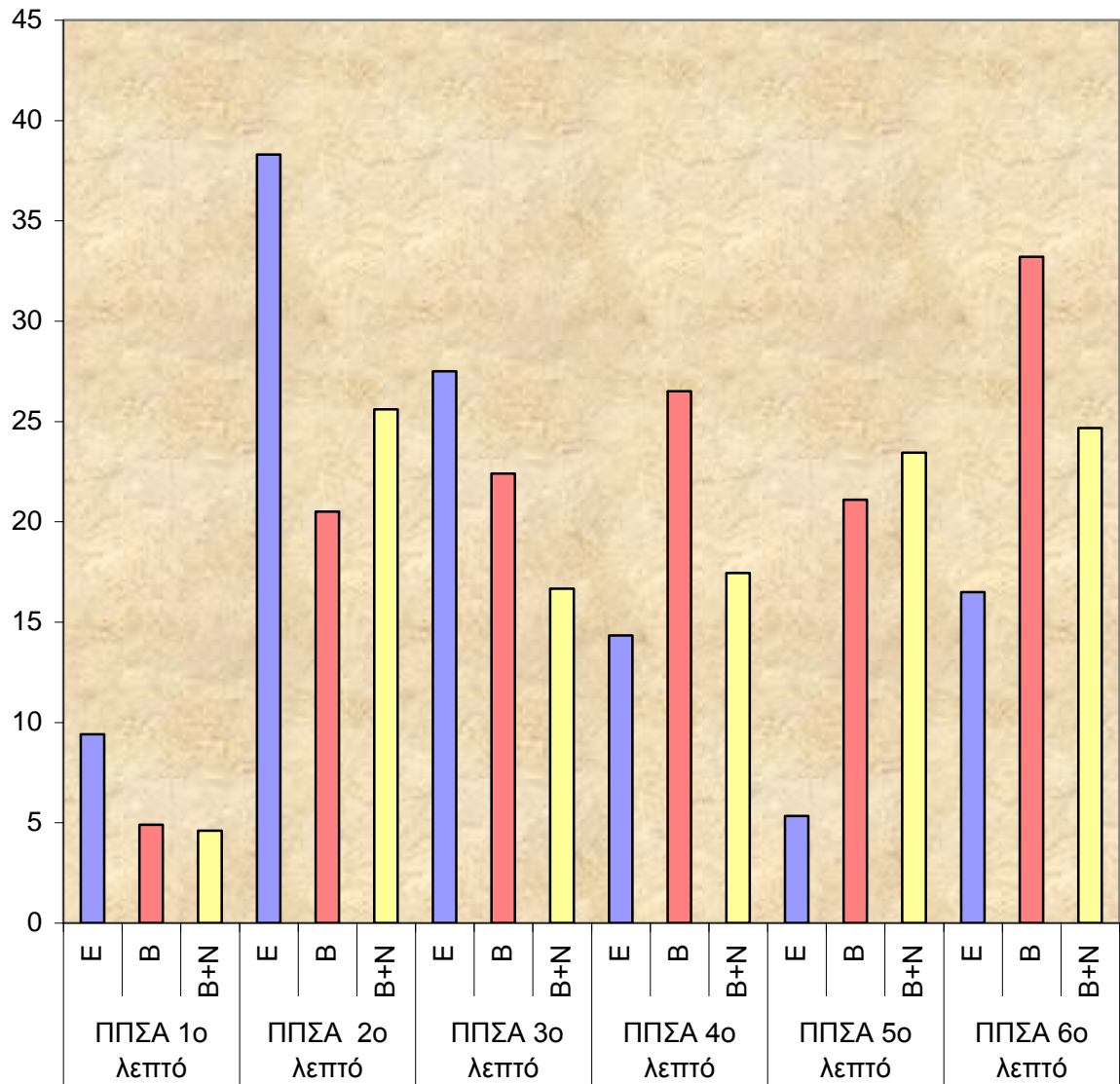
Εικόνα 7. Διακύμανση της ΜΑΠ στην ομάδα της Β κατά την ΚΑΑ, των ζώων που πέθαναν (DEAD) και των ζώων που επέζησαν (ROSC)

Η διακύμανση της ΠΠΣΑ για τις τρεις ομάδες κατά τη διάρκεια της ΚΑΑ απεικονίζεται στην εικόνα 8. Η ΠΠΣΑ αυξήθηκε σε όλα τα ζώα και στις τρεις ομάδες κατά την ΚΑΑ και παρέμεινε πιο υψηλή τα πρώτα τρία λεπτά της ΚΑΑ στην ομάδα της επινεφρίνης, αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Στο 5^ο λεπτό της ΚΑΑ η ΠΠΣΑ ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της επινεφρίνης, συγκρινόμενη με την ομάδα της βαζοπρεσίνης ($P=0.029$) και της βαζοπρεσίνης με την νιτρογλυκερίνη ($P=0.025$). Οι συγκεκριμένες τιμές για τις τρεις ομάδες είναι οι ακόλουθες, όπως βλέπουμε και στον πίνακα 12: 5.33 ± 4.41

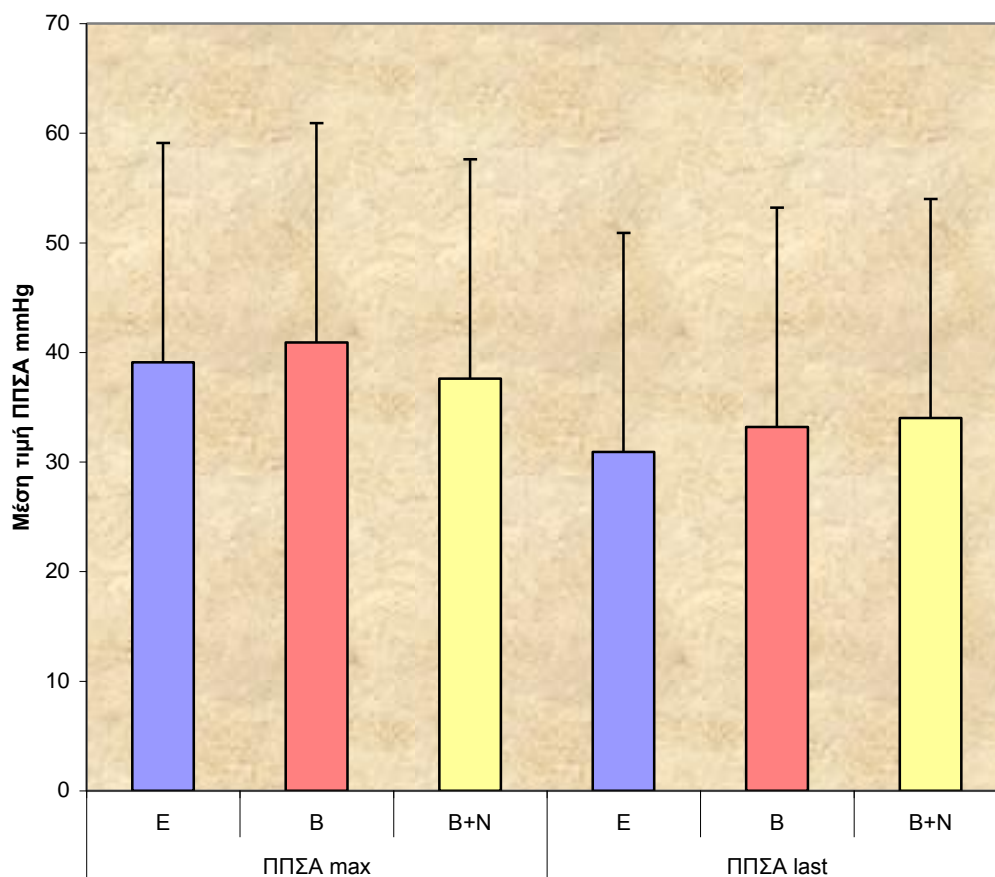
mmHg για την E, 21.10 ± 16.11 mmHg για την B και 23.44 ± 29.33 mmHg για την ομάδα της B-NIT.

ΠΣΣΑ mmHg	ΟΜΑΔΕΣ	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	p-value
1 λεπτό	E	9,40	8,289	0,441
	B	4,90	7,031	
	B+N	4,60	23,848	
2 λεπτό	E	38,30	22,126	0,168
	B	20,50	15,131	
	B+N	25,60	43,510	
3 λεπτό	E	27,50	19,212	0,693
	B	22,40	13,898	
	B+N	16,67	27,789	
4 λεπτό	E	14,33	12,612	0,498
	B	26,50	26,538	
	B+N	17,44	24,434	
5 λεπτό	E	5,33	4,412	0,021
	B	21,10	16,114	
	B+N	23,44	29,335	
6 λεπτό	E	16,50	20,964	0,424
	B	33,20	21,837	
	B+N	24,67	29,086	
Μέγιστη τιμή	E	39,10	21,216	0,969
	B	40,90	23,872	
	B+N	37,60	39,895	
Τελική τιμή	E	30,90	25,018	0,972
	B	33,20	21,837	
	B+N	34,00	40,288	

Πίνακας 12. ΠΠΣΑ κατά τη διάρκεια της ΚΑΑ

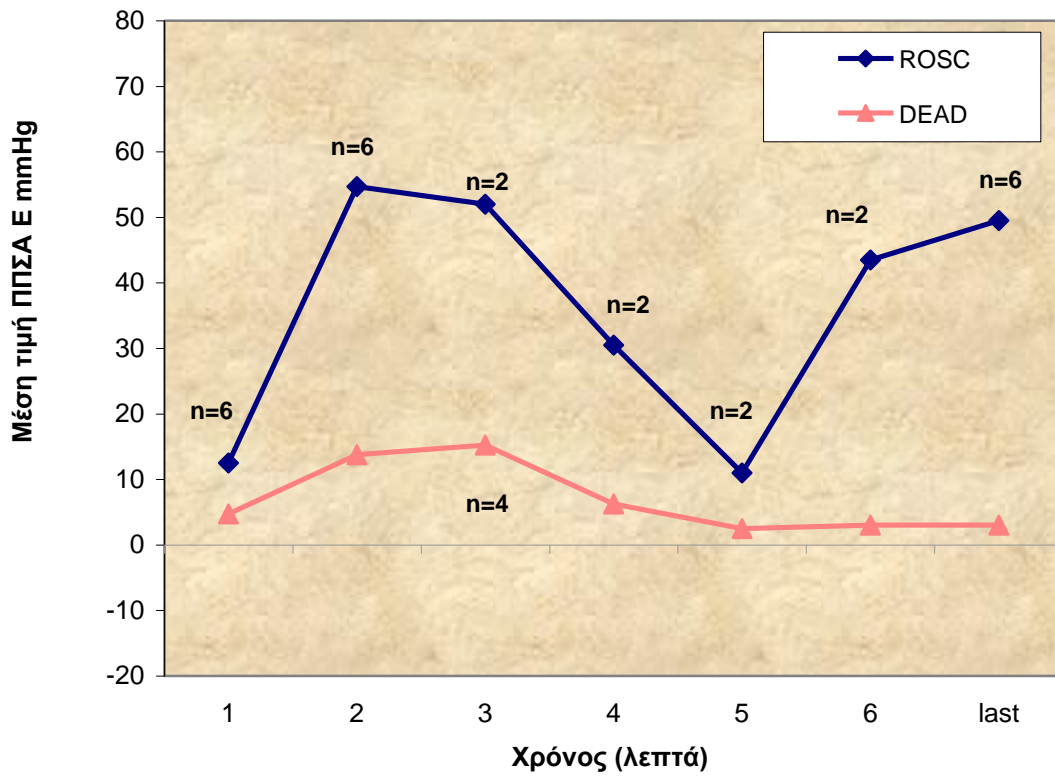


Εικόνα 8. Σχηματική παράσταση της ΠΠΣΑ κατά την ΚΑΑ. Στον κάθετο άξονα παρουσιάζεται η πίεση πλήρωσης των στεφανιαίων (ΠΠΣΑ) σε mmHg.

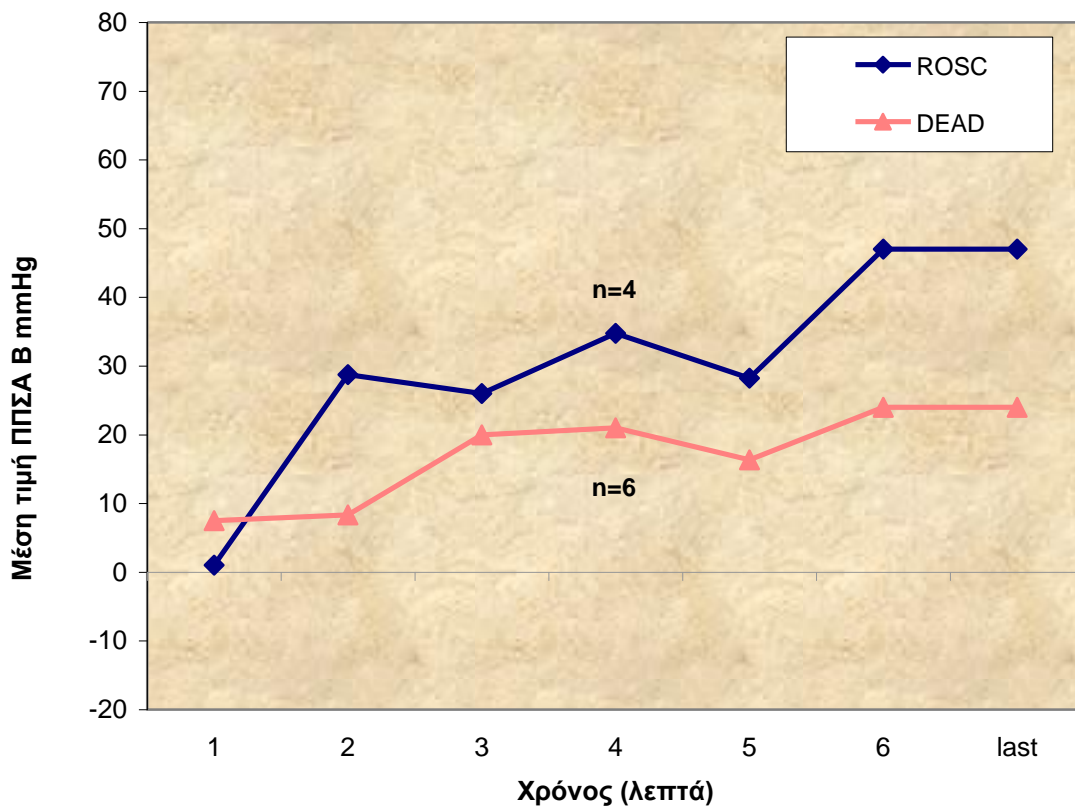


Εικόνα 9. Σχηματική παράσταση της μέγιστης ΠΠΣΑ (ΠΠΣΑmax) και της τελικής τιμής της ΠΠΣΑ (ΠΠΣΑlast) κατά τη διάρκεια της ΚΑΑ.

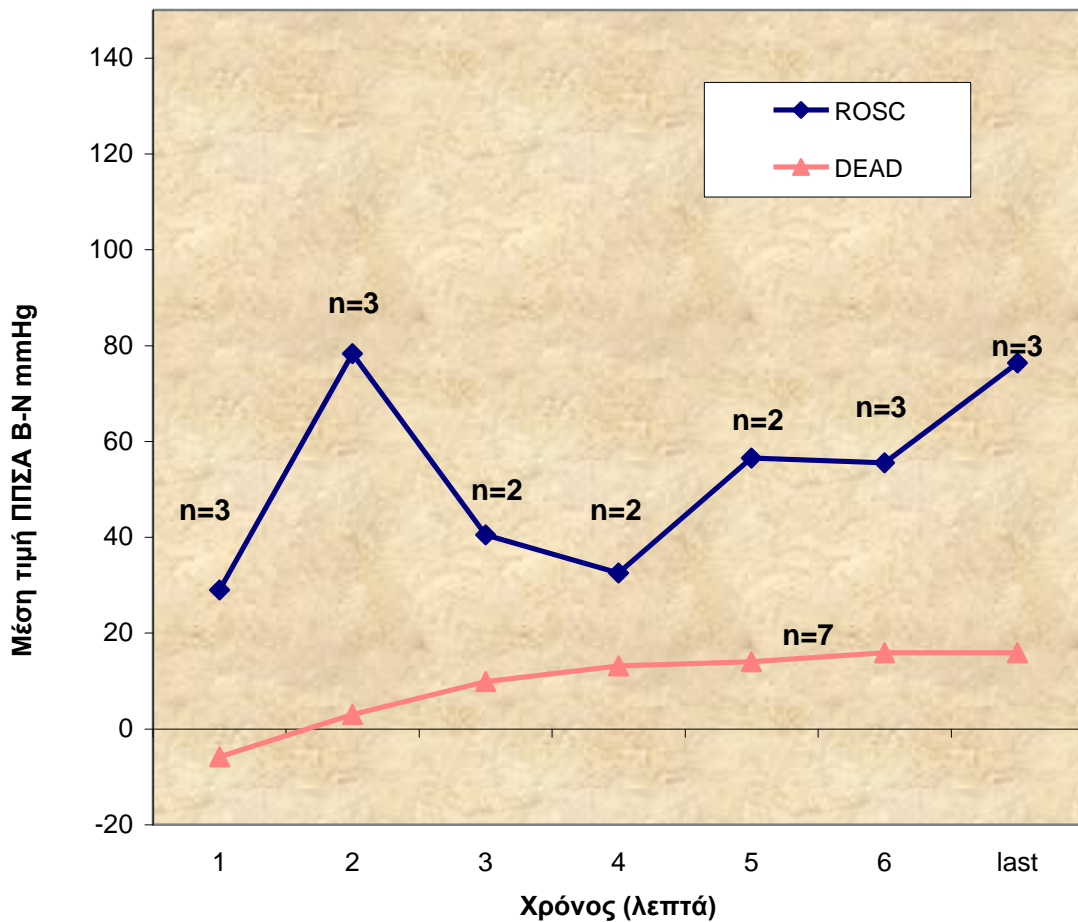
Μέγιστη τιμή της ΠΠΣΑ κατά τη ΚΑΑ στην ομάδα της Ε ήταν 54.67 ± 8.76 mmHg στα ζώα που έζησαν (ROSC) και 15.75 ± 3.3 mmHg ($P < 0.0005$) στα ζώα που απεβίωσαν (DEAD). Αντίστοιχες τιμές για την ομάδα της Β ήταν 65.0 ± 2.45 έναντι 25.83 ± 15.9 mmHg ($P = 0.002$) και 78.33 ± 4.35 mmHg έναντι 27.29 ± 21.68 mmHg ($P = 0.02$) στην ομάδα της Β-NIT (εικόνα 10, 11, 12).



Εικόνα 10



Εικόνα 11

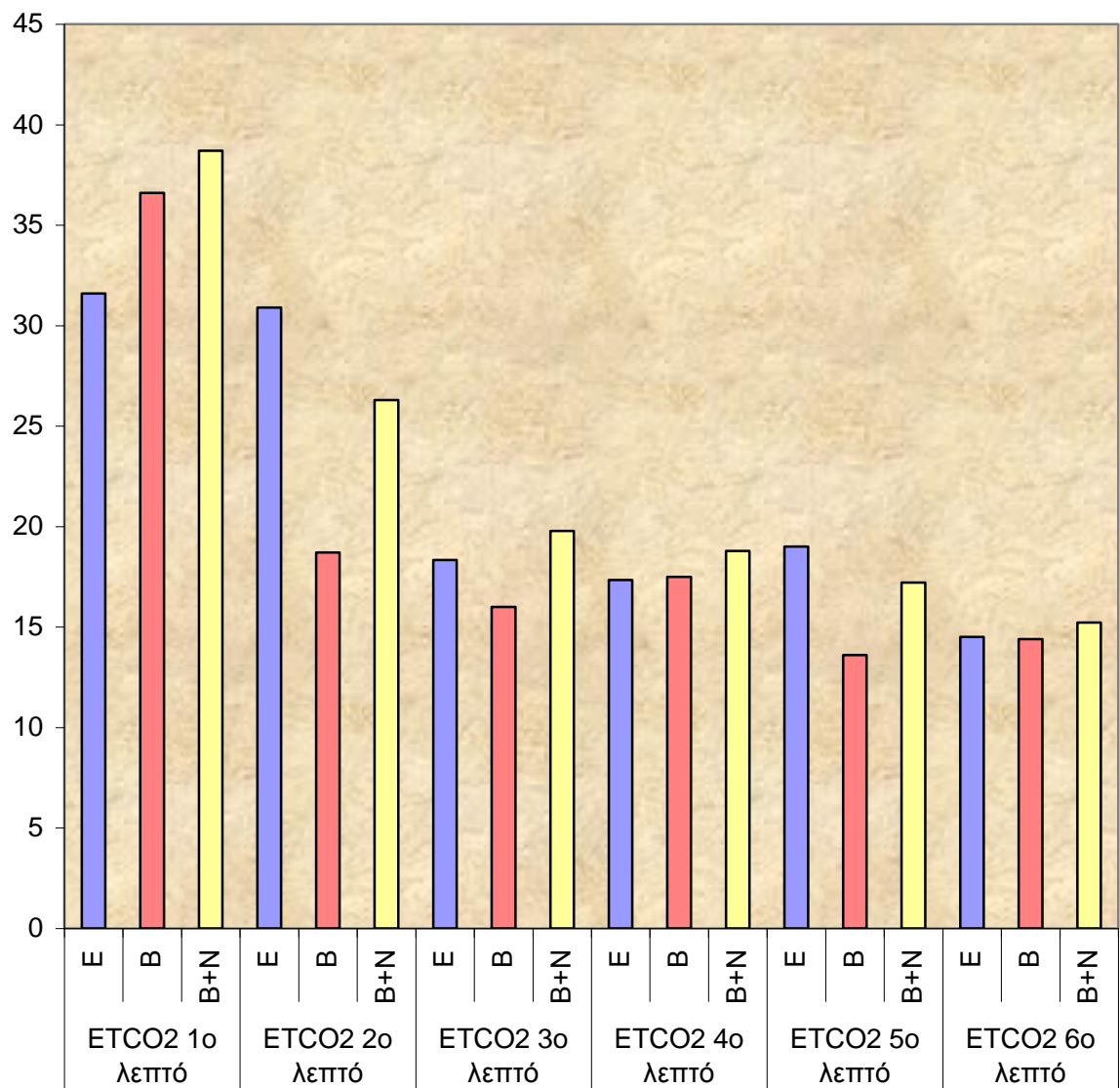


Εικόνα 12.

Τελοεκπνευστικό διοξείδιο (ETCO₂) κατά την ΚΑΑ:
 Παρατηρούμε στον 13 πίνακα (και σχηματικά στην εικόνα 13.),
 ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3
 ομάδες για τον δείκτη ETCO₂ στο 2^ολεπτό (p=0,007). Οι κατά
 ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες
 E και B (p<0,013).

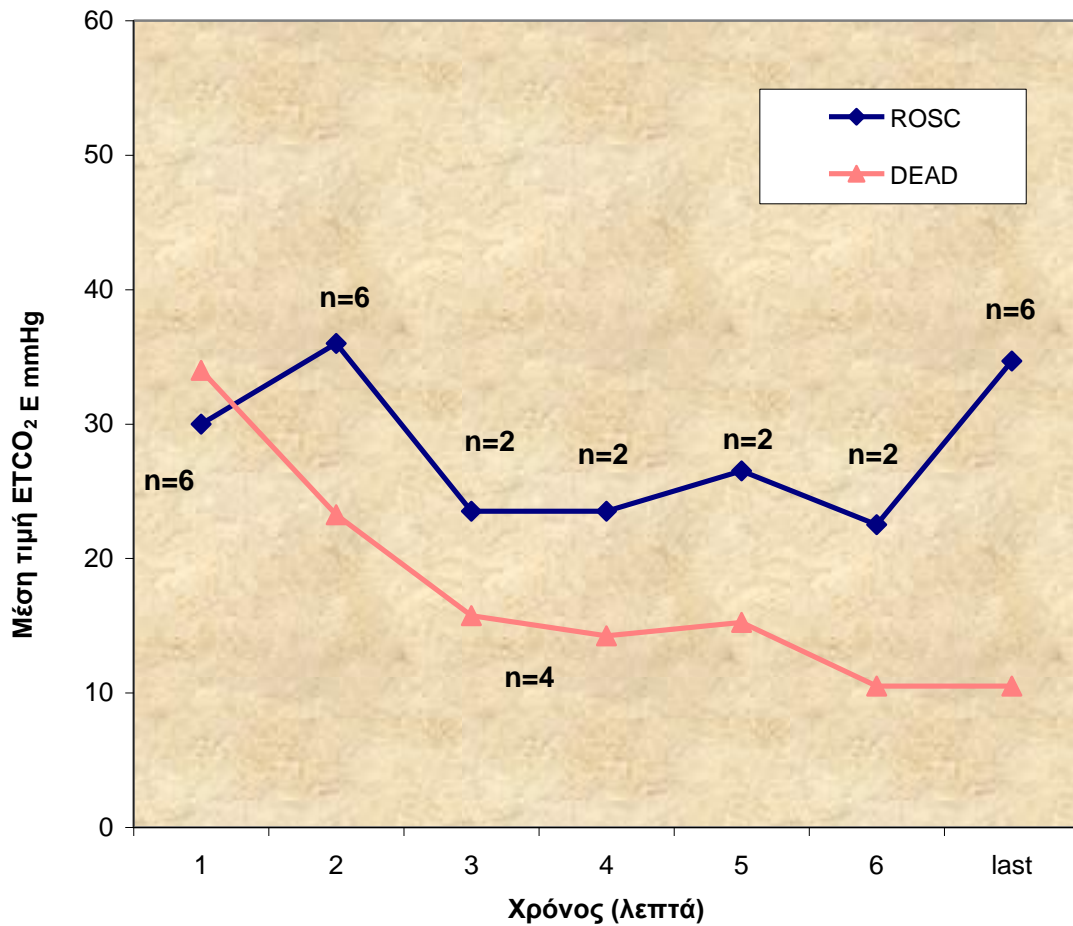
ETCO₂	ΟΜΑΔΕΣ	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	p-value
1 λεπτό	E	31,60	7,93	0,460
	B	36,60	14,51	
	B+N	38,70	15,03	
2 λεπτό	E	30,90	10,30	0,007
	B	18,70	2,91	
	B+N	26,30	12,88	
3 λεπτό	E	18,33	4,97	0,556
	B	16,00	6,90	
	B+N	19,78	9,40	
4 λεπτό	E	17,33	5,89	0,937
	B	17,50	8,95	
	B+N	18,78	10,33	
5 λεπτό	E	19,00	6,07	0,328
	B	13,60	7,32	
	B+N	17,22	7,89	
6 λεπτό	E	14,50	8,34	0,974
	B	14,40	7,88	
	B+N	15,22	8,51	
Μέγιστη τιμή	E	35,20	9,24	0,823
	B	37,70	13,60	
	B+N	38,70	15,03	
Τελική τιμή	E	25,00	15,85	0,162
	B	14,40	7,88	
	B+N	17,90	11,67	

Πίνακας 13



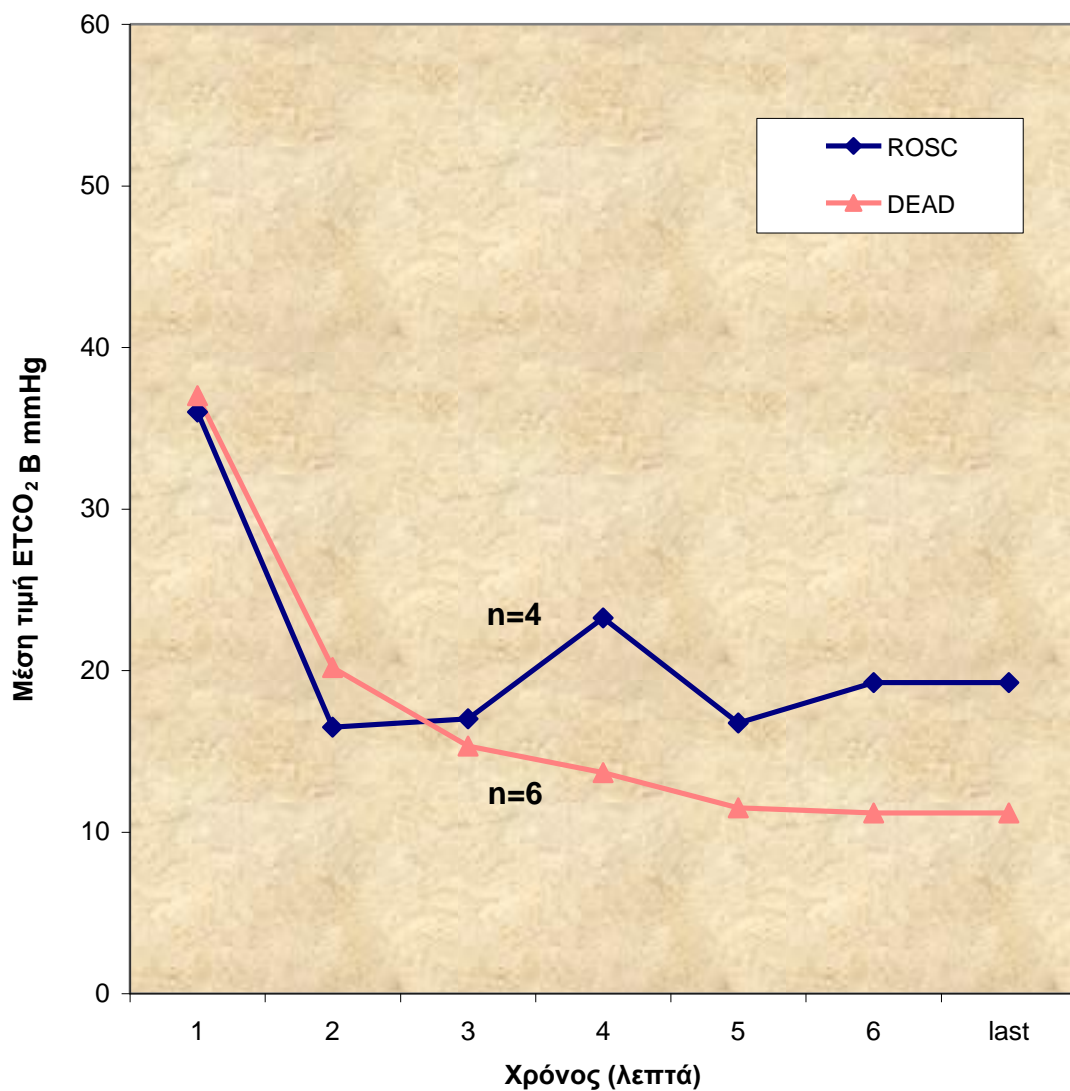
Εικόνα 13. Διακύμανση του τελοεκπνευστικού διοξειδίου (ETCO₂) κατά τη ΚΑΑ. Ο κάθετος άξονας απεικονίζει την τιμή του ETCO₂ σε mmHg.

Παρατηρούμε (εικόνα 14) ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα ζωντανά (ROSC) και τα νεκρά (DEAD) πειραματόζωα για τις χρονικές εκτιμήσεις του $ETCO_2$ του 2^{ου} λεπτού ($p=0.047$), του 3^{ου} ($p=0.053$), του 4^{ου} ($p=0.050$), του 5^{ου} ($p=0.003$) και της τελευταίας χρονικής εκτίμησης ($p=0.007$) για την ομάδα της Ε.



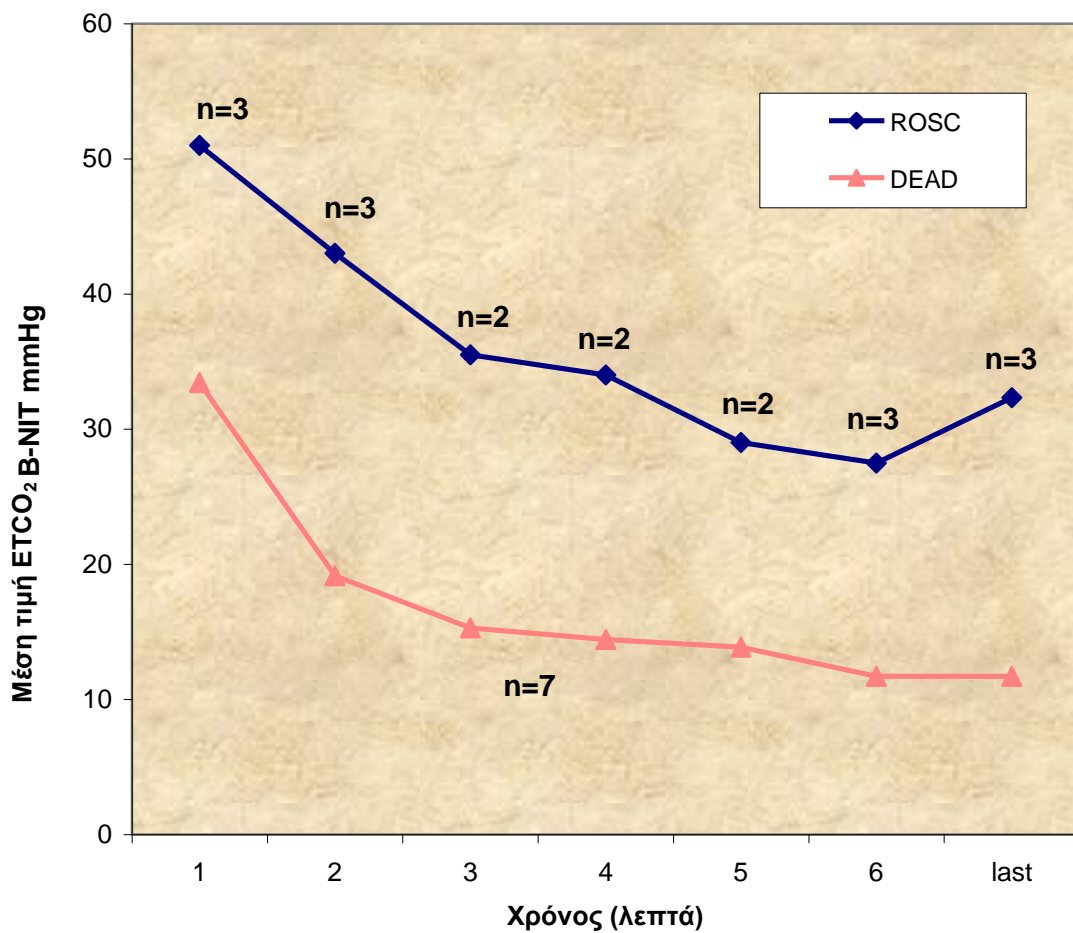
Εικόνα 14

Παρατηρούμε στην εικόνα 15, ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα ζωντανά και τα νεκρά πειραματόζωα για τις χρονικές εκτιμήσεις του δείκτη $ETCO_2$ του 2^{ου} λεπτού ($p=0.047$), για την ομάδα της βαζοπρεσίνης.



Εικόνα 15

Παρατηρούμε, τέλος, ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα ζωντανά και τα νεκρά πειραματόζωα για τις χρονικές εκτιμήσεις του δείκτη $ETCO_2$ του 2^{ου} λεπτού ($p < 0.0005$), του 3^{ου} ($p < 0.0005$), του 4^{ου} ($p = 0.005$), του 5^{ου} ($p = 0.004$), του 6^{ου} ($p = 0.007$) και της τελευταίας (last) χρονικής εκτίμησης ($p = 0.002$) για την ομάδα B+N (εικόνα 16).



Εικόνα 16.

Ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας

Στην ομάδα της επινεφρίνης (E) έξι ζώα ανέκτησαν αυτόματη κυκλοφορία, εκ των οποίων τα 2 ζώα ανέκτησαν αυτόματη κυκλοφορία μετά από ένα κύκλο αναζωογόνησης, τα άλλα δύο μετά από δύο κύκλους (με 1 απινιδισμό) και τα άλλα δύο μετά από τρεις κύκλους (με 2 απινιδισμούς). Και τα έξι ζώα της E αποσωληνώθηκαν και επιβίωσαν για 24 ώρες. Στην ομάδα της βαζοπρεσίνης αναζωογονήθηκαν επιτυχώς 5 ζώα ($p=M\Sigma\Sigma$), ενώ όλα ανέκτησαν αυτόματη κυκλοφορία μετά από τρεις κύκλους αναζωογόνησης (με 2 απινιδισμούς). Τελικώς, 4 από τα 5 είχαν επιτυχή αποσωλήνωση, διότι ένα ζώο εμφάνισε κοιλιακή μαρμαρυγή 4 λεπτά μετά την επιτυχή αναζωογόνηση. Δύο από τα επιβιώσαντα πέθαναν το ένα 2 ώρες και το άλλο 4 ώρες μετά την αποσωλήνωση, εξαιτίας προοδευτικής αιμοδυναμικής αστάθειας (σε κανένα ζώο μετά την αναζωογόνηση δεν χορηγήθηκαν αγγειοσυσπαστικά φάρμακα και δεν έγινε νέα απόπειρα καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης). Στη συνέχεια η νεκροψία στα 3 αυτά ζώα, που δεν επιβίωσαν για 24 ώρες, ανέδειξε μόνο στο ένα σοβαρού βαθμού πνευμονική ίνωση, ενώ στα άλλα 2 η νεκροψία δεν ανέδειξε καμιά παθολογία.

Στην ομάδα της βαζοπρεσίνης - νιτρογλυκερίνης 3 ζώα ανέκτησαν αυτόματη κυκλοφορία ($p=M\Sigma\Sigma$), 2 χωρίς χορήγηση απινιδισμού (στον πρώτο κύκλο ΚΑΑ) και ένα μετά από χορήγηση ενός απινιδισμού (με δύο κύκλους ΚΑΑ). Και τα 3 ζώα της Β+Ν αποσωληνώθηκαν επιτυχώς, αλλά το ένα πέθανε 45 λεπτά αργότερα, ενώ η νεκροψία ανέδειξε και σε αυτό σοβαρού βαθμού πνευμονική ίνωση, χωρίς άλλες βλάβες οργάνων ή κατάγματα πλευρών.

Αιμοδυναμικές μετρήσεις μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες στα 30 λεπτά μετά την ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας στις εξής παραμέτρους, : καρδιακό ρυθμό, παλμική οξυμετρία, τελοεκπνευστικό διοξείδιο και στη μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα. Εν αντιθέσει, στατιστική σημαντική διαφορά παρουσιάστηκε στη ΜΑΠ και στη ΠΠΣΑ μεταξύ των ζώων της επινεφρίνης και της βαζοπρεσίνης με τα ζώα της βαζοπρεσίνης +νιτρογλυκερίνης στα 30 λεπτά μετά την αναζωογόνηση. Στον κάτωθι πίνακα αναγράφονται οι τιμές των αιμοδυναμικών παραμέτρων που μετρήθηκαν στα 30 λεπτά μετά την αναζωογόνηση αντίστοιχα.

Καρδιακός ρυθμός	E:145.00±2 9.88	B:132.25±25 .12	B+N:145.6 7±32.62	ΜΣΣ
SpO₂	95.1±1.31	94.6±1.24	94.42±1.62	ΜΣΣ
PCO₂	48.67±11.48	49.50±2.38	62.67±24.5 4	ΜΣΣ
TECO₂	34.17±11.25	41.50±10.41	43.67±3.79	ΜΣΣ
ΜΑΠ	67.83±13.61 *	57.50±5.80*	38.33±6.66	0.011
ΠΠΣΑ	50.67±12.93 *	43.00±6.38*	24.00±7.81	0.023

Πίνακας 14. Τιμές των αιμοδυναμικών παραμέτρων που μετρήθηκαν στα 30 λεπτά μετά την ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας (*p<0,05 έναντι B+N). Όλες οι παράμετροι εμφανίζονται σαν μέση τιμή ± τυπική απόκλιση.

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες για τον δείκτη ΜΑΠ στο : 30^ολεπτό ($p=0,011$). Αναλυτικά, οι ομάδες E ($p=0,009$) και B ($p=0,040$) διαφέρουν με την B+N, σύμφωνα με τον πίνακα 15.

ΜΑΡmm Hg		Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	p-value
1 λεπτό	E	131,00	28,17	0,308
	B	119,50	29,34	
	B+N	150,67	18,77	
30 λεπτά	E	67,83	13,61	0,011
	B	57,50	5,80	
	B+N	38,33	6,66	

Πίνακας 15. Σύγκριση της ΜΑΠ ανάμεσα στις ομάδες στην χρονική εκτίμηση 1 και 30 λεπτών μετά την ΚΑΑ.

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες για τον δείκτη ΠΠΣΑ στο 30^ολεπτό: τα ζώα της E ($p=0,021$) και της B ($p=0,058$) διαφέρουν με τα ζώα της B+N, σύμφωνα με τον πίνακα 16.

ΠΠΣΑ mmHg		Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	p-value
1^ο λεπτό	E	112,50	25,90	0,507
	B	102,33	28,18	
	B+N	123,33	12,74	
30^ο λεπτό	E	50,67	12,93	0,023
	B	43,00	6,38	
	B+N	24,00	7,81	

Πίνακας 16. Σύγκριση των δεικτών ανάμεσα στις ομάδες στο πρώτο και στο 30^ο λεπτό μετά την αναζωογόνηση.

Ενώ, παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες για τον δείκτη $TECO_2$ για το πρώτο και 30^ο λεπτό.

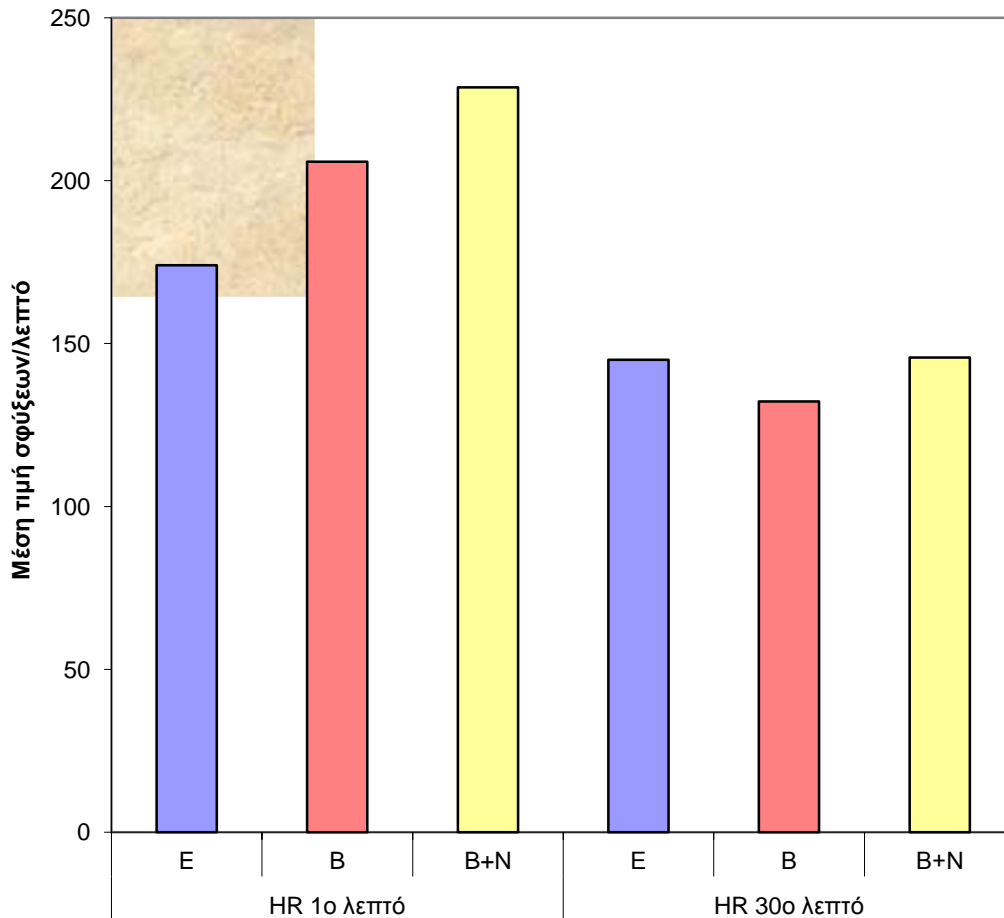
$TECO_2$		Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	p-value
1^ο λεπτό	E	40,50	17,07	0,190
	B	30,83	11,51	
	B+N	37,00	2,65	
30^ο λεπτό	E	34,17	11,25	0,255
	B	34,00	1,83	
	B+N	43,67	3,79	

Πίνακας 17. Σύγκριση του $TECO_2$ ανάμεσα στις ομάδες στο 1^ο και στο 30^ο λεπτό μετά την αναζωογόνηση

Συγκρίνοντας τον καρδιακό ρυθμό ανάμεσα στις ομάδες, όπως βλέπουμε και στον πίνακα 18, δεν σημειώνουμε στατιστική σημαντική διαφορά στο πρώτο λεπτό και στο τριακοστό μετά την αναζωογόνηση (Εικόνα 17).

HR 1^{ου} λεπτού	E	174,00	46,985	0.064
	B	205,83	8,681	
	B+N	228,67	2,309	
HR 30^{ου} λεπτού	E	145,00	29,880	0.765
	B	132,25	25,118	
	B+N	145,67	32,624	

Πίνακας 18.

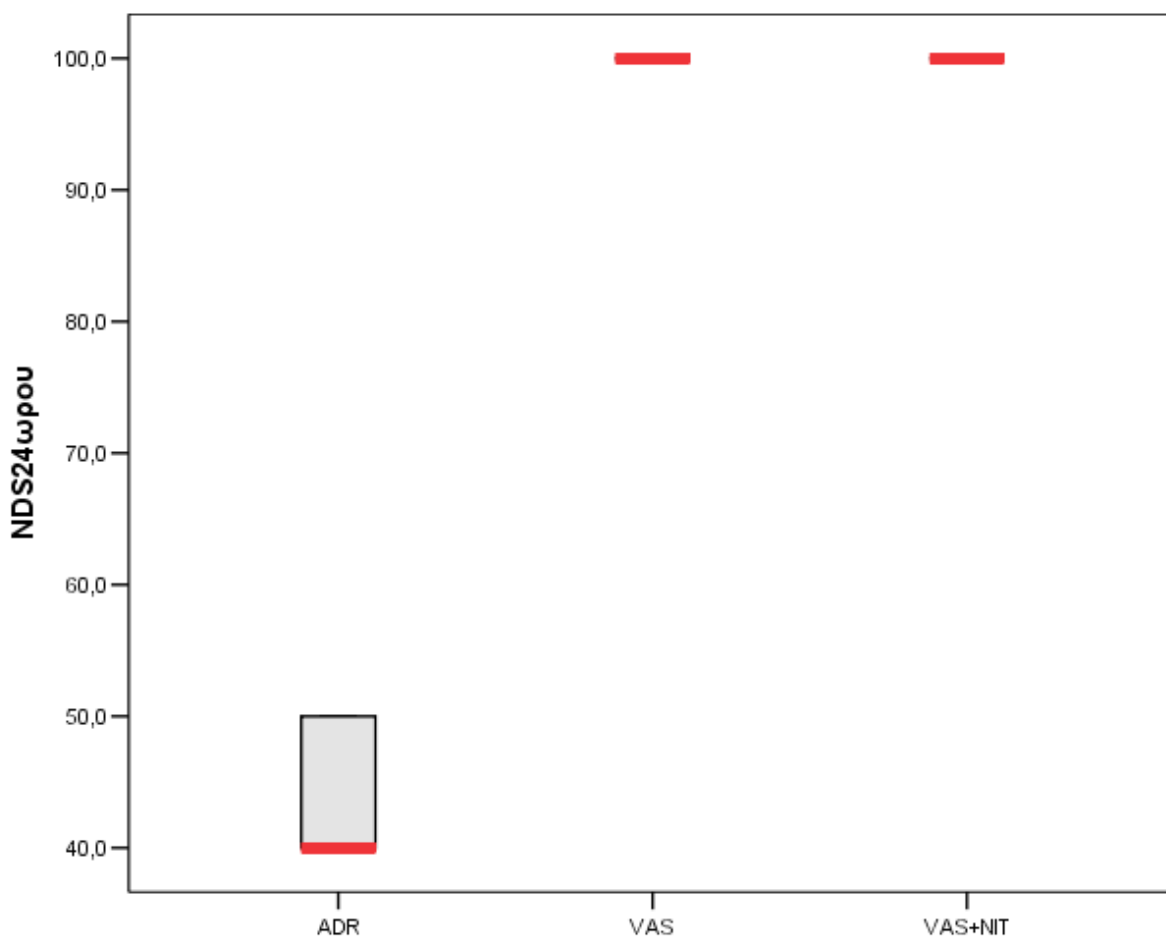


Εικόνα 17. Σφύξεις ανά λεπτό, ανάμεσα στις ομάδες, στο 1^ο και στο 30^ο λεπτό μετά την αναζωογόνηση

Νευρολογική εικόνα 24 ώρες μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας.

Παρατηρήθηκε (εικόνα 18) στατιστικώς σημαντική βελτίωση της νευρολογικής εικόνας με βάση το νευρολογικό score των χοίρων που αναζωογονήθηκαν με βαζοπρεσίνη και βαζοπρεσίνη με νιτρογλυκερίνη σε σύγκριση με την ομάδα της επινεφρίνης 24 ώρες μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας ($p < 0.024$). Ενώ, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές σε σχέση με την νευρολογική εικόνα ανάμεσα στην ομάδα της βαζοπρεσίνης και της βαζοπρεσίνης με

νιτρογλυκερίνη. Συγκεκριμένα στην ομάδα της επινεφρίνης το νευρολογικό σκορ 24 ώρες μετά την ΚΑΑ σημειώθηκε στα 43 ± 5.2 (αναλυτικά: 50, 50, 40, 40, 40, 40). Τα ζώα ήταν αποπροσανατολισμένα, ανταποκρινόταν μόνο σε επώδυνα ερεθίσματα και χωρίς την ικανότητα να μπορούν να σταθούν. Ενώ σε όλα τα ζώα της Β και της Β+Ν ήταν το νευρολογικό σκορ 100.0 (αναλυτικά: 100, 100, 100, 100), με φυσιολογική ανταπόκριση στα ερεθίσματα, με φυσιολογική κινητικότητα και φυσιολογική αντίδραση των κορών των οφθαλμών τους.



Εικόνα 18: Νευρολογικό score (NDS) στις 3 ομάδες 24 ώρες μετά την ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας. Διάγραμμα πλαισίου: Η σκιαγραφημένη περιοχή παρουσιάζει την τυπική απόκλιση (sd) και οι οριζόντιες γραμμές πάνω και κάτω από την περιοχή αυτή αναπαριστούν την μέγιστη και την ελάχιστη τιμή αντίστοιχα.

Ιστοπαθολογικό score 24 ώρες μετά την ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας.

Επιπρόσθετα, η ιστοπαθολογική ανάλυση του εγκεφάλου, 24 ώρες μετά την αναζωογόνηση, ανέδειξε στατιστικά καλύτερο ιστοπαθολογικό σκορ (HDS) στις αντίστοιχες 2 ομάδες (B, B+N) σε σχέση με την ομάδα της επινεφρίνης ($p=0.001$), όπως παρατηρούμε και στις εικόνες 19, 20, 21. Στην ομάδα της E το HDS σκορ ήταν 18.17 ± 2.4 (αναλυτικά: 19, 15, 14, 10, 19, 14) και οι περισσότεροι ισχαιμικοί νευρώνες παρατηρήθηκαν στον μετωπιαίο και κροταφικό λοβό σε σχέση με τον ιππόκαμπο και την παρεγκεφαλίδα. Στην ομάδα της B το συνολικό ιστοπαθολογικό σκορ ήταν 6 ± 0 (αναλυτικά: 6, 6) και της B+N μετρήθηκε στα 10 ± 0 (πίνακας 19, πίνακας 20). Το συνολικό νευρολογικό score με το συνολικό ιστοπαθολογικό score συσχετίστηκαν στατιστικώς σημαντικά ($r= -0.753$).

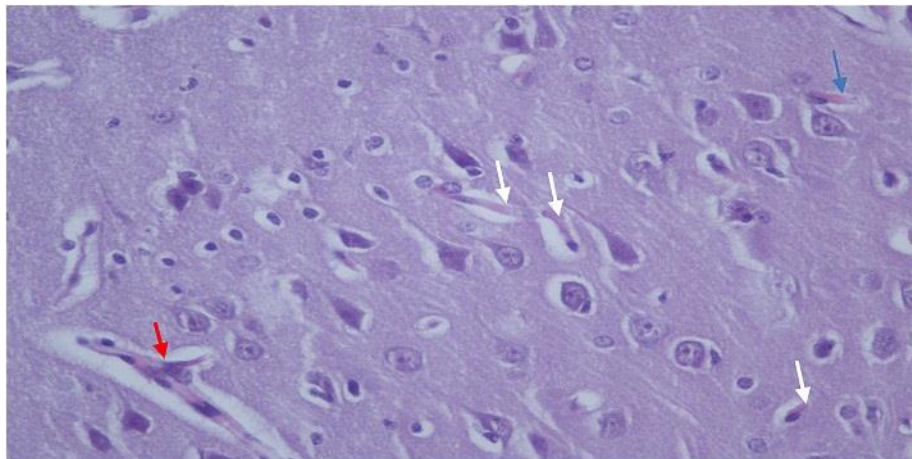
ΟΜΑΔΕΣ	E (mean±SD)	B (mean±SD)	B+N (mean±SD)	p-value
HDS	18.17 ± 2.4	$6.0 \pm 0.0^{**}$	$10.0 \pm 0.0^*$	0.001

Πίνακας 19. Ιστοπαθολογικό σκορ 24 ώρες μετά την αναζωογόνηση στις 3 ομάδες

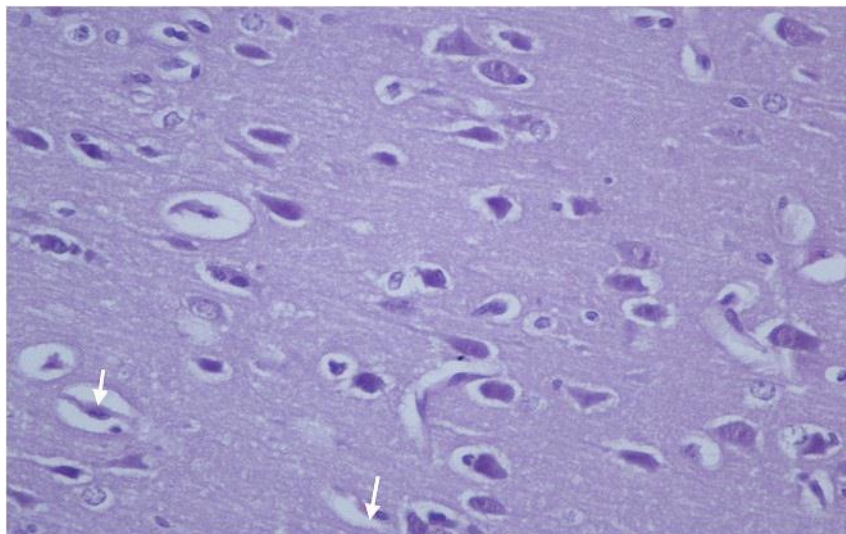
* $p < 0.05$ vs E , ** $p < 0.005$ έναντι E.

ΟΜΑΔΕΣ	Ε	Β	Β-Ν
ΧΡΟΝΟΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΚΑ (p-value=MΣΣ)	9.18 ±1.6 8 λεπτά	8.97± 1.42 λεπτά	8.8 ±1.88 λεπτά
ΣΥΝΟΛΙΚΑ shocks	6	10	4
ΕΠΙΒΙΩΣΗ (p- value=MΣΣ)	6	5	3
24 hr ΕΠΙΒΙΩΣΗ (p-value= .091)	6	2	2
24 hr NDS (p-value= .024)	43±5 .2	100±0	100±0

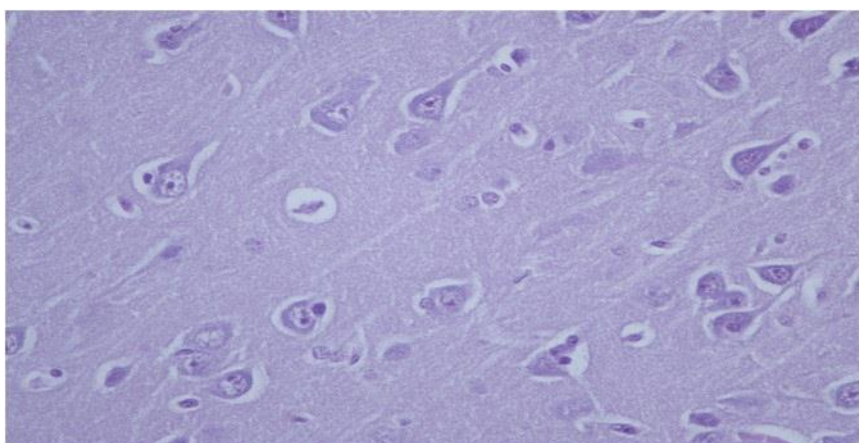
ΠΙΝΑΚΑΣ 20. Συγκεντρωτικός πίνακας αποτελεσμάτων μεταξύ των ομάδων



Εικόνα 19. Αντιπροσωπευτικό τμήμα από τον μετωπιαίο λοβό από χοίρο που έλαβε επινεφρίνη κατά την ΚΑΑ. Υπάρχουν πολλαπλοί ισχαιμικοί νευρώνες με ηωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα και πυκνωτικό πυρήνα (φαίνονται με το λευκό βέλος). Επίσης φαίνονται συμφορημένα τριχοειδή (κόκκινο βέλος), καθώς επίσης και οίδημα (Μεγέθυνση επί 400)



Εικόνα 20. Αντιπροσωπευτικό δείγμα με χρώση αιματοξυλίνη - ιωσίνη που δείχνει ελάχιστους ισχαιμικούς νευρώνες (βέλη) σε χοίρο που έλαβε Βαζοπρεσίνη+νιτρογλυκερίνη κατά την ΚΑΑ. Φαίνονται οι αραιοί συρρικνωμένοι νευρώνες με ηωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα και πυκνωτικό πυρήνα (λευκό βέλος), καθώς και ήπιο οίδημα. (Μεγέθυνση x400).



Εικόνα 21. Αντιπροσωπευτικό δείγμα με χρώση αιματοξυλίνη - ιωσίνη σε χοίρο που έλαβε βαζοπρεσίνη κατά την ΚΑΑ, με σχεδόν φυσιολογική μορφολογία (ήπιο οίδημα περιαγγειακά) (Μεγέθυνση x400).

B4. Συζήτηση

Πειραματικό μοντέλο ασφυξίας

Η ασφυξία είναι η πιο κοινή αιτία καρδιακής ανακοπής σε παιδιά¹⁰⁸ και συχνά οδηγεί σε υποξαιμική εγκεφαλοπάθεια¹¹¹. Και στο δικό μας πειραματικό μοντέλο ασφυξίας, που συμφωνεί με τις παρατηρήσεις σε παιδιατρικούς πληθυσμούς, η βραδυκαρδία (απότοκη της ασφυξίας) οδηγεί κυρίως σε άσφυγμη ηλεκτρική δραστηριότητα (ΑΗΔ) παρά σε κοιλιακή μαρμαρυγή (VF), εν αντιθέσει με τα θύματα ενηλίκων της ασφυξίας¹³⁴. Παρατηρήσαμε, ακόμη, προοδευτική υπερκαπνία μετά την απόφραξη του τραχειοσωλήνα, σε όλες τις ομάδες, ακολουθούμενη από προοδευτική πτώση της πίεσης, μέχρι απώλειας της πίεσης της αορτής¹³⁵. Επιπλέον, η μέση διάρκεια του χρονικού διαστήματος της ασφυκτικής ΚΑ μας (≈ 12 λεπτά) αντιπροσωπεύει τη μέση χρονική καθυστέρηση της άφιξης¹⁰⁹ του εκπαιδευμένου προσωπικού έκτακτης ανάγκης για την έναρξη της καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης. Με βάση αυτά τα χαρακτηριστικά, το χοίρειο μοντέλο που χρησιμοποιούμε είναι σημαντικής αξίας για τη μελέτη καρδιακής ανακοπής ασφυκτικής αιτιολογίας σε παιδιά.

Νευρολογική εικόνα μετά από ανακοπή ασφυκτικής αιτιολογίας

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των διεθνών οργανισμών Αναζωογόνησης¹¹³, η επινεφρίνη αποτελεί το φάρμακο επιλογής στην ΚΑΑ και μετά από ασφυξία, ωστόσο, η παρούσα μελέτη δείχνει ότι η χρήση της βαζοπρεσίνης μόνη της ή σε συνδυασμό της με νιτρογλυκερίνη βελτιώνει την πρώιμη νευρολογική εικόνα των ζώων 24 ώρες μετά το επεισόδιο ασφυξίας, σε σύγκριση με την επινεφρίνη. Συγκεκριμένα, τα στοιχεία μας δείχνουν ότι η βαζοπρεσίνη μειώνει τα νευρολογικά ελλείμματα, ενώ ιστοπαθολογικά φαίνεται μειωμένο το εγκεφαλικό οίδημα και η ισχαιμική βλάβη των κυττάρων.

Η ΜΑΠ προσδιορίζει την εγκεφαλική αιμάτωση¹³⁶ και αποτελεί την πιο σημαντική παράμετρο που επηρεάζει την έκταση της βλάβης του εγκεφάλου. Στη μελέτη μας η ΜΑΠ διατηρήθηκε υψηλότερη (με μη στατιστικά σημαντική διαφορά) κατά την πρώιμη περίοδο της ΚΑΑ στην ομάδα της βαζοπρεσίνης και της βαζοπρεσίνης-νιτρογλυκερίνης παρέχοντας μια εξήγηση για τα ευρήματά μας. Όμως, αυτή η παρατήρηση δεν χαρακτηρίζει και την αψώτερη περίοδο μετά την ΚΑΑ, οπότε πιθανόν να εξηγείται αυτή η νευρολογική υπεροχή της βαζοπρεσίνης και από επιπρόσθετους μηχανισμούς δράσεως της, όπως η υποκλοπή του αίματος από το δέρμα, από τους σκελετικούς μυς και το μεσεντέριο στον εγκέφαλο, επιτυγχάνοντας μια ικανοποιητική εγκεφαλική αιματικά ροή^{137, 138}.

Βαζοπρεσίνη κατά την ΚΑ

Η βαζοπρεσίνη είναι ένα ενδογενές πεπτίδιο, το οποίο μέσω των V_1 υποδοχέων προκαλεί εκλεκτική αγγειοσύσπαση σε μη ζωτικά όργανα και αυξάνει την αιματική ροή προς το μυοκάρδιο και τον εγκέφαλο¹²³. Η βαζοπρεσίνη μέσω των V_2 υποδοχέων προκαλεί αγγειοδιαστολή στα στεφανιαία αγγεία καθώς επίσης και στα εγκεφαλικά αγγεία¹⁴⁰. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της βαζοπρεσίνης (10-20 λεπτά) είναι μεγαλύτερος από εκείνον της επινεφρίνης (4 λεπτά) και αυτό μαζί με την ανεπηρέαστη δράση της στην οξέωση, αποτελεί υπεροχή της βαζοπρεσίνης κατά την ΚΑ μετά από ασφυξία¹⁴¹, σε σχέση με την επινεφρίνη. Επιπλέον οι Lindner και οι συνεργάτες του μέτρησαν υψηλότερες συγκεντρώσεις ενδογενούς βαζοπρεσίνης στους ασθενείς που επιβίωσαν σε σύγκριση με εκείνους που πέθαναν¹⁴². Άλλες μελέτες^{143,144} αναφέρουν υψηλότερες συγκεντρώσεις ACTH και κορτιζόλης στο πλάσμα, προκαλούμενη από τη βαζοπρεσίνη, διατηρώντας αιμοδυναμική σταθερότητα και βελτίωσης του ποσοστού επιβίωσης^{143,145}. Πρόσφατα, σε μοντέλο αρουραίου καρδιακής ανακοπής ασφυκτικής αιτιολογίας, προτάθηκε ότι η βαζοπρεσίνη μόνη της ή σε συνδιασμό με την E εμποδίζει την ενεργοποίηση της μιτογόνου πρωτεϊνικής κινάσης και της c-Jun N-terminal κινάσης σηματοδοτώντας οδούς και μειώνοντας την απόπτωση των κυττάρων κατά την ΚΑ¹⁴⁶.

Επινεφρίνη κατά την ΚΑ

Η επινεφρίνη είναι ένας μικτός αδρενεργικός αγωνιστής, που δρα στους α - και β - αδρενεργικούς υποδοχείς. Η διέγερση των α -αδρενεργικών υποδοχέων προκαλεί περιφερική

αγγειοσύσπαση¹¹⁶ αυξάνοντας την ΠΠΣΑ κατά την διάρκεια των ΘΣ. Με αυτόν τον τρόπο διατηρείται μια σχετική ροή αίματος και παροχή οξυγόνου στο μυοκάρδιο. Όμως, η μειωμένη ροή αίματος στον εγκέφαλο¹¹⁷, η οποία προκαλείται δευτερογενώς από την μεγάλη αγγειοσύσπαση, μπορεί να ευθύνεται για τη φτωχότερη νευρολογική έκβαση¹⁴⁷. Η β- αδρενεργική δράση της επινεφρίνης αυξάνει την κατανάλωση οξυγόνου στο μυοκάρδιο και είναι υπεύθυνη για τον αυξημένο αριθμό εμφάνισης αρρυθμιών¹¹⁷, παροδικής υποξαιμίας¹⁴⁸ και διαταραγμένης μικροκυκλοφορίας με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας μετά την αναζωογόνηση^{116,119}.

Πίεση πλήρωσης στεφανιαίων αγγείων

Η ΠΠΣΑ αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα προκειμένου να επιτευχθεί η ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας και για τα διάφορα ασφυκτικά πειραματικά μοντέλα⁷⁷. Ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας κατά την ΚΑΑ, μετά από ανακοπή, παρατηρείται όταν η ΠΠΣΑ είναι >από 30mmHg, σε συνδιασμό με επαρκή παραγωγή τελοεκπνευστικού διοξειδίου^{148,149}. Στη μελέτη μας σε όλα τα ζώα που επιβίωσαν, επιτεύχθηκε τιμή της ΠΠΣΑ >από 30mmHg και στις 3 ομάδες. Επίσης, τα αποτελέσματα του τελοεκπνευστικού διοξειδίου στα επιβιώσαντα είναι σύμφωνα με τις προηγούμενες μελέτες^{150,151}, οπότε και στη μελέτη μας το τελοεκπνευστικό έχει προγνωστική αξία για την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας και στην ΚΑ ασφυκτικής αιτιολογίας, κυρίως κατά την πορεία της ΚΑΑ¹⁵². Στα ζώα που τους χορηγήθηκε βαζοπρεσίνη, ενώ διατήρησαν μια υψηλή ΠΠΣΑ κατά την ΚΑΑ, εντούτοις η βελτίωση αυτή ήταν προσωρινή, γιατί τελικά δε βελτιώθηκε το ποσοστό της

επιβίωσης στην ομάδα της βαζοπρεσίνης. Αυτό το αποτέλεσμα πιθανώς να μπορεί να ερμηνευτεί με τη χαμηλή δοσολογία της βαζοπρεσίνης που χορηγήθηκε. Νέες μελέτες απαιτούνται για να μελετήσουν την δόση των 0.8 U/Kg βαζοπρεσίνης κατά την ΚΑ ασφυκτικής αιτιολογίας¹⁵³.

Επίσης, τρεις τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες^{78,85,154} και μία μετα-ανάλυση⁶² επιβεβαίωσαν παρόμοια αποτελέσματα επιβίωσης με τη βαζοπρεσίνη σε σχέση με την επινεφρίνη μετά από ΚΑ, ισχυροποιώντας τη χρήση της Β κατά την ΚΑΑ. Όμως, αν και η βαζοπρεσίνη δρα αγγειοδιασταλτικά και αυξάνει την ΠΠΣΑ¹²⁴ και την εγκεφαλική ροή του αίματος^{153,155} κατά την ΚΑΑ, επηρεάζει ωστόσο, τη μυοκαρδιακή ροή λόγω της ισχυρής αγγειοσυσπαστικής της δράσης^{123,156}.

Νιτρογλυκερίνη

Θεωρητικά, ένας συνδυασμός ενός αγγειοσυσπαστικού (Β) και ενός αγγειοδιασταλτικού (νιτρογλυκερίνη) φαρμάκου μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση κατά την ΚΑΑ, βελτιώνοντας τη μακροπρόθεσμη επιβίωση με την αύξηση της ροής του αίματος στο μυοκάρδιο¹⁵⁷. Η νιτρογλυκερίνη είναι ένας ισχυρός αγγειοδιασταλτικός παράγοντας, δότης νιτρικού οξειδίου, που δρα τόσο στα στεφανιαία αγγεία¹²⁵, όσο και στα εγκεφαλικά αγγεία^{158,159}. Τα δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση του συνδυασμού βαζοπρεσίνης +νιτρογλυκερίνης είναι εξαιρετικά περιορισμένα. Η νιτρογλυκερίνη αυξάνει τη ροή του αίματος προς τα ζωτικά όργανα¹²⁵, ωστόσο τα αποτελέσματα επί της εγκεφαλικής αιματικής ροής είναι διφορούμενα¹⁶⁰. Σε μια μελέτη κατά την οποία χορηγήθηκε ο συνδυασμός βαζοπρεσίνης και νιτρογλυκερίνης, σε ασφυκτικό πειραματικό

μοντέλο 6 λεπτών ασφυξίας, αυξήθηκαν τα ποσοστά επιβίωσης στα ποντίκια¹⁰⁵.

Με αυτό το σκεπτικό, δημιουργήθηκε ένα πειραματικό πρωτόκολλο ασφυξίας, όπου διερευνήθηκε εάν η συγχορήγηση βαζοπρεσίνης+νιτρογλυκερίνης θα αύξανε τα ποσοστά ανάκτησης αυτόματης κυκλοφορίας και θα βελτίωνε τη νευρολογική έκβαση σε σχέση μόνο με την χορήγηση αδρεναλίνης ή μόνο βαζοπρεσίνης.

Παράλληλα, διερευνήθηκε κατά πόσο η συγχορήγηση ενός αγγειοδιασταλτικού, όπως η νιτρογλυκερίνη και ενός ισχυρού αγγειοσυσπαστικού, όπως η βαζοπρεσίνη θα μπορούσε να αμβλύνει τις όποιες προκύπτουσες ανεπιθύμητες ενέργειες, να αυξήσει τα ποσοστά ανάκτησης αυτόματης κυκλοφορίας και να βελτιώσει την νευρολογική έκβαση.

Η μελέτη της παρούσας διδακτορικής διατριβής ανέδειξε ότι η βαζοπρεσίνη συγχορηγούμενη με νιτρογλυκερίνη δεν αυξάνει τα ποσοστά ανάκτησης αυτόματης κυκλοφορίας, παρά τις αυξημένες τιμές ΠΠΣΑ στα 2 πρώτα λεπτά της ΚΑΑ και διατήρηση των υψηλών τιμών της ΠΠΣΑ καθ' όλη τη διάρκεια της ΚΑΑ. Υποθέτουμε πως για αυτό ευθύνεται η μικρή δόση της βαζοπρεσίνης(0.4 U/kg).

Όσον αφορά στην επιμέρους σύγκριση των δύο ομάδων της βαζοπρεσίνης, δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές των πιέσεων κατά την ΚΑΑ. Επίσης, δεν παρουσιάστηκαν διαφορές στο ποσοστό ανάκτησης αυτόματης κυκλοφορίας. Τέλος, ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές σε σχέση με την νευρολογική εικόνα, παρατηρήθηκε καλύτερο ιστοπαθολογικό αποτέλεσμα στην ομάδα της βαζοπρεσίνης (P=ΜΣΣ). Επομένως, απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση της

δόσης της νιτρογλυκερίνης, αφού τα διαθέσιμα δεδομένα είναι ελάχιστα.

Μετά την ΚΑΑ, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων της βαζοπρεσίνης και της επινεφρίνης. Στην ομάδα, όμως, της Β+Ν σημειώθηκε μεταξύ του 10^{ου} με 30^{ου} λεπτού μετά την επιβίωση, μια μείωση της ΠΠΣΑ και της ΜΑΠ¹⁶¹.

Θεωρούμε ότι η νιτρογλυκερίνη θα μπορούσε να προκαλέσει τη μείωση στις παραμέτρους, λόγω της αγγειοδιαστολής, όμως είναι φάρμακο με μικρό χρόνο ημίσειας ζωής και ως εκ τούτου δεν μπορεί να έχει περιφερική αγγειοδιασταλτική δράση 10 λεπτά μετά την ΚΑΑ. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες της νιτρογλυκερίνης εξετάζοντας τις επιπτώσεις της νιτρογλυκερίνης, ως συμπληρωματικό φάρμακο, κατά την ΚΑΑ καθώς και στη φάση της ανάνηψης των θυμάτων.

Παράλληλα, πρέπει να τονιστεί ότι στην παρούσα μελέτη υπήρξε ισχυρά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στο συνολικό νευρολογικό με το ιστοπαθολογικό σκορ στα ζώα που επέζησαν, ενώ η ιστολογική εξέταση του εγκεφάλου αποκάλυψε ότι και οι τρεις περιοχές του εγκεφάλου (ο εγκεφαλικός φλοιός, ο ιππόκαμπος και η παρεγκεφαλίδα) περιέχουν νευρώνες ιδιαίτερα ευάλωτες σε υποξία¹⁶².

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ: Θα πρέπει οπωσδήποτε να επισημανθεί ότι οι πραγματικές συνθήκες ασφυξίας στον άνθρωπο είναι εξαιρετικά δύσκολο να προσομοιωθούν.

Επιπλέον, η βαζοπρεσίνη στους χοίρους έχει υποδοχείς λυσίνης-βαζοπρεσίνης¹²⁹, που μπορεί να οδηγήσει σε διαφορετική απόκριση στην εξωγενώς χορηγούμενη αργινίνη-βαζοπρεσίνη .

Επίσης, δεν εξετάσαμε το συνδυασμό E και B, όπως προτείνεται από μελέτες¹⁶³ και δεν κάναμε χρήση της νευροπροστατευτικής δράσης της υποθερμίας^{164,165}.

Ακόμη, δε μετρήσαμε άμεσα τις αιματικές ροές, όπως την καρδιακή παροχή και την εγκεφαλική αιματική ροή και δεν αξιολογήσαμε τα ζώα σε χρονική διάρκεια επιβίωσης > από 24 ώρες.

Τέλος, λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος μας, η στατιστική ισχύς για την ανάλυση της επιβίωσης είναι χαμηλή.

B5. Συμπεράσματα

Στη μελέτη μας εστιάσαμε στη νευρολογική έκβαση των θυμάτων ΚΑ ασφυκτικής αιτιολογίας, με στόχο τη μείωση της πιθανότητας υποξαιμικής εγκεφαλοπάθειας μετά από την ασφυξία.

Η συγκεκριμένη πειραματική μελέτη έδειξε ότι τόσο η χορήγηση βαζοπρεσίνης, όσο και η συγχορήγηση βαζοπρεσίνης με νιτρογλυκερίνη, δεν βελτίωσαν την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας και την επιβίωση, ούτε αύξησαν στατιστικώς σημαντικά την ΠΠΣΑ κατά την διάρκεια των ΘΣ, εν συγκρίσει με την επινεφρίνη, όμως βελτίωσαν τη νευρολογική εικόνα και τη νευρολογική έκβαση των ζώων που επέζησαν.

Η χορήγηση της βαζοπρεσίνης αποτελεί ένα πολλά υποσχόμενο φάρμακο για τη βελτίωση της νευρολογικής έκβασης ασθενών, μετά από καρδιακή ανακοπή ασφυκτικής αιτιολογίας.

Η ανάγκη περαιτέρω πειραματικών ερευνών που θα επιβεβαιώσουν τις ευεργετικές δράσεις των συγκεκριμένων φαρμάκων (βαζοπρεσίνης, νιτρογλυκερίνης) -μόνα τους ή σε συνδυασμό με άλλα αγγειοσυσπαστικά-, στην εγκεφαλική βιωσιμότητα μετά από ασφυξία, είναι μέγιστης σημασίας πριν γίνει προσπάθεια εφαρμογής τους στην κλινική πράξη.

Στόχος αυτών των ερευνών είναι να μειωθεί, τόσο η θνητότητα μετά από ασφυξία, όσο και ο χρόνος και το κόστος νοσηλείας τους ασθενών με ΚΑ, αλλά πολύ περισσότερο να μειωθεί ο βαθμός αναπηρίας με άμεσο αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών.

B6. Βιβλιογραφία

1. **Παπαδημητρίου Α:** Καρδιοαναπνευστική Ανακοπή. Στο: Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση, Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2006.
2. **Hermreck AS.** The history of cardiopulmonary resuscitation. *Am J Surg* 1988; 156:430.
3. **S. RALLI, H. ARNAOUTOGLOU, G. PAPADOPOULOS.** The history of cardiopulmonary resuscitation. *Acta Anaesthesiol Hell* 2007; 40: 33-42.
4. **Safar P,** Paradis N: Asphyxial cardiac arrest. In: *Cardiac Arrest: The Science and Practice of Resuscitation Medicine.* Paradis NA, Halperin HR, Novak RM(EDS). Baltimore, MD, Williams and Wilkins, 1999, Pp 702-726
5. **Berg RA,** Hilwig RW, Kern KB, Ewy GA. “Bystander” chest compressions and assisted ventilation independently improve outcome from piglet asphyxial pulseless “cardiac arrest”. *Circulation.* 2000; 101: 1743-1748
6. **Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care.** Part 6: advanced cardiovascular life support section 7: algorithm approach to ACLS emergencies: section 7A: principles and practice of ACLS. The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 2000; 102: I136-9
7. **Junhwan K,** Tai Y, Ming Y, Zhang W, Shinozaki K, Mary A. Examination of Physiological Function and Biochemica Disorders in a Rat Model of Prolonged Asphyxia-Induce Cardiac Arrest followed by Cardio Pulmonary Bypass Resuscitation. *PLOS ONE* 2014;9(11)e112012.
8. **Tress E.,** Clark R., Foley L., Henry A., Hickey R., Drabek T., Blood Brain Barrier is Impermeable to Solutes and Permeable to Water after Experimental Pediatric Cardiac Arrest. *Neurosci Lett.* 2014 Augst 22; 578: 17–21.
9. **Manole M.,** Kochanek PM, Bayır H., Alexander H., et al. Brain

tissue oxygen monitoring identifies cortical hypoxia and thalamic hyperoxia after experimental pediatric cardiac arrest. *Pediatr Res.* 2014 February ; 75(2): 295–301.

10. **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.
11. **Gavin D**. Perkins A., Anthony J. Handley C. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 2. Adult basic life support and automated external Defibrillation on behalf of the Adult basic life support and automated external defibrillation section Collaborators.
12. **Eisenberg MS**, Rea TD, Becker LJ, Murray JA, Hearne T . Temporal trends in sudden cardiac arrest: a 25-year emergency medical services perspective. *Circulation.* 2003;107(22):2780.
13. **Topjian AA**, Berg RA Pediatric out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation.* 2012 May 15;125(19): 2374-8.
14. **Kuisma M**, Suominen P, Korpela R. Paediatric out-of-hospital cardiac arrests—epidemiology and outcome. *Resuscitation* 1995; 30:141-50.
15. **Reis AG**, Nadkarni V, Perondi MB, Grisi S, Berg RA. A prospective investigation into the epidemiology of in-hospital pediatric cardiopulmonary resuscitation using the international Utstein reporting style. *Pediatrics* 2002; 109: 200–9. [PMDI:11826196].
16. **Atkins D**, Everson S., Sears G., Daya M., et al. Epidemiology and outcomes from out-of- hospital cardiac arrest in children: The resuscitation outcomes consortium epistry-cardiac arrest. *Circulation* 2009; 119:1484-1491.
17. **Nadkarni V.**, Larkin L., Peberdy M., et all. First documented rhythm and clinical outcome from in-hospital cardiac arrest among children and adults. *JAMA*, 2006; Vol 295, No 1.
18. **Sandroni C**, Nolan J., Cavallaro F. et al. In hospital cardiac arrest: incidence, prognosis and possible measures to improve survival. *Intensive care medicine* 2007;33:237-245.

19. **Chan PS**, McNally B, Tang F, Kellermann A. Recent trends in survival from out-of-hospital cardiac arrest in the United States. *Circulation*. 2014;130(21):1876.
20. **Engdahl J**, Bång A, Lindqvist J, Herlitz J. Can we define patients with no and those with some chance of survival when found in asystole out of hospital? *Am J Cardiol*. 2000;86(6):610.
21. **Bunch TJ**, White RD, Gersh BJ, Shen WK, Hammill SC, et al Outcomes and in-hospital treatment of out-of-hospital cardiac arrest patients resuscitated from ventricular fibrillation by early defibrillation *Mayo Clin Proc*. 2004;79(5):613.
22. **Chan PS**, McNally B, Tang F, Kellermann A. Recent trends in survival from out- of hospital cardiac arrest in the United States. *Circulation* 2014; 130(21):1876.
23. **Nakahara S**, Tomio J, Nakamura F, Nishida M, Takahashi H, et al. Association of bystander interventions with neurologically intact among patients with bystander witnessed out-of hospital cardiac arrest in Japan. *Jama* 2015;314(3):247-54.
24. **Akahane M**, Ogawa T, Koike S, Tanabe S, Horiguchi T, Mizoguchi T. et al. The effects of sex on out of hospital cardiac arrest outcomes. *Am J Med* 2011;124(4):325.
25. **Young KD**, Seidel JS: Pediatric cardiopulmonary resuscitation: A collective review. *Ann Emerg Med* 1999; 33: 195-205.
26. **Wren C**, O' Sullivan JJ, Wright C: Sudden death in children and adolescents. *Heart* 2000; 83: 410-413.
27. **Maconochiea K**, Bingham R, Eich C, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015Section 6. Paediatric life support. On behalf of the Paediatric life support section Collaborators.
28. **Atkins DL**, Everson S, Searw GK, Daya M, et al. Epidemiology and outcomes from out-of –hospital cardiac arrest in children : The resuscitation outcomew consortium epistry-cardiac arrest. *Circulation* 2009;119:1484-1491.
29. **Moler FW.**, Donaldson E., Meert K, Brilll RJ., V. Nadkarni, DH.

Shaffner, et al. Multicenter Cohort Study of Out-of-Hospital Pediatric Cardiac Arrest. *Crit Care Med*. 2011 January ; 39(1):141–149.

30. **Hassan B.**, Farah A., Hassan D. Assessment of risk factors and prognosis in asphyxiated infants. *Iran J. Pediatric* 2015 Aug; 25(4).
31. **Farmerey AD**, Whiteley JP: A mathematical model of electron transfer within the mitochondrial respiratory cytochromes. *J Theor Biol* 2001; 213:197-207.
32. **Husar TR**, George T, Cross JM. Carbon monoxide and cyanide toxicity: etiology, pathophysiology and treatment in inhalation injury. *Expert Rev Respir Med* 2013; 7:159-70.
33. **Schneider H.**, Schaub CD, Chen CA et al: Neural and local effects of hypoxia on cardiovascular responses to obstructive apnea. *J. Appl. Physiol*. 2000; 88:1093-102.
34. **Adrie C**, Laurent I, Monchi M et al. : «Postresuscitation disease after cardiac arrest : a sepsis like syndrome?» *Curr Opin Crit Care* 2004;10:208-212.
35. **Morimoto Y**, Kemmotsu O, Kitami K, et al: «Acute brain swelling after out-of-hospital cardiac arrest: pathogenesis and outcome». *Crit Care Med* 1993;21: 104-110.
36. **Mlynash M**, Campbell DM, Leproust EM, Fischbein NJ, et al. Temporal and spatial profile of brain diffusion-weighted MRI after cardiac arrest. *Stroke*. 2010;41(8):1665.
37. **Booth CM**, Boone RH, Tomlinson G, Detsky AS. Is this patient dead, vegetative, or severely neurologically impaired? Assessing outcome for comatose survivors of cardiac arrest. *JAMA*. 2004;291(7):870.
38. **Rosén H**, Rosengren L, Herlitz J, Blomstrand C. Increased serum levels of the S-100 protein are associated with hypoxic brain damage after cardiac arrest. *Stroke* 1998;29(2):473.
39. **Fogel W**, Krieger D, Veith M, Adams HP, Hund E, et al. Serum neuron-specific enolase as early predictor of outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med*. 1997;25(7):1133.

40. **Caffrey S**: Feasibility of public access to defibrillation. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8:195—8.
41. **Ξάνθος Θ**, Λουΐζου Ε: Απινιδισμός Στο: Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση, Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα 2006, σελ: 78-82.
42. **Sokolow M**, McIroy MB: *Clinical Cardiology Lange Medical Publications*, Los Altos California, 1979.
43. **Lands AM**, Arnold A, McAuliff J.P, Luduena FP, Brown, TG Jr: Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature* 1967; 214:597-598.
44. **Brodde OE**, Michel M: Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacol Rev* 1999; 51: 651-690.
45. **Wachter S.**, Gilbert E, Beta-adrenergic receptors from the discovery and characterization through their manipulation to beneficial clinical application. *Cardiology* 2012;122:104-112.
46. **Mycek MJ**, Harvey RA. Champe PC :«Φαρμακολογία».Γρ.Παρισιάνος,Αθήνα 1998.
47. **Πέτρου Α**: «Εφαρμοσμένη φυσιολογία του αυτόνομου νευρικού συστήματος: Διεγέρτες- αποκλειστές α,β υποδοχέων και διαύλων ασβεστίου»Στοιχεία Περιεγχειρητικής Ιατρικής.University Studio Press.Θεσσαλονίκη 2002,σελ.141-160.
48. **Otto CW**, Yakaitis RW: The role of epinephrine in CPR: a reappraisal. *Ann Emerg Med* 1984; 13:840–843.
49. **Overgaard C**, Dzavvk V, Inotropes and vasopressors: review of physiology and clinical use in cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 118:1047-1056
50. **Μαρσέλος Μ** . Ιατρική Φαρμακολογία I και II. Εκδόσεις: Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων 2009.

51. **Bangash M**, Kong ML, Pearse R, Use of inotropes and vasopressor agents in critically ill patients. *Br J Pharmacol* 2012;165:2015-2033.
52. **McPhee S.**, Papadakis M., *Current Medical Diagnosis and Treatment.* Lange 2014.
53. **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, 78:382-389.
54. **Landzberg JS**, Parker JD, Gauthier DF, et al: Effects of myocardial α 1-adrenergic receptor stimulation and blockade on contractility in humans. *Circulation* 1991; 84:1608–1614.
55. **Oliver G**, Schafer EA: «The physiological effects of extracts of the suprarenal capsules». *J Physiol* 1895;18:231-276.
56. **Michael JR**, Guerci AD, Koehler RC, Shi AY, Tsitlik J, Chandra N, Niedermeyer E, Rogers MC, Traystman RJ, Weisfeldt ML Mechanisms by which epinephrine augments cerebral and myocardial perfusion during cardiopulmonary resuscitation in dogs. *Circulation*. 1984;69(4):822.
57. **Vandycke C**, Martens P: «High dose versus standard dose epinephrine in cardiac arrest-a meta analysis». *Resuscitation* 2000;54:161-6.
58. **Lin S**, Callaway CW, Shah PS, Wagner JD, Beyene J, Ziegler CP, Morrison LJ Adrenaline for out-of-hospital cardiac arrest resuscitation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Resuscitation* 2014;85(6):732-40.
59. **Dumas F**, Bougouin W, Geri G, Lamhaut L, Bougle A, Danjvaud F, Morichau-Beauchant T, Rosencher J, Marijon E, Carli P, Jouven X, Rea TD, Cariou A Is epinephrine during cardiac arrest associated with worse outcomes in resuscitated patients? *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec;64(22):2360-7.
60. **Hagihara A**, Hasegawa M, Abe T, Nagata T, Wakata Y, Miyazaki S Prehospital epinephrine use and survival among patients with out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 2012. Mar;307(11):1161-8.
61. **Zhong J**, Dorian P. Epinephrine and vasopressin during cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 66 (2005); 263-269.

62. **Aung K**, Htay T. Vasopressin for cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005;165(1):17.
63. **Gueuniau PY**, David JS, EChanzy, H Hubert, PY Dubien, P Mauriaucourt, C Braganca et al. Vasopressin and epinephrine vs epinephrine alone in cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 2008;359:21-30.
64. **Morten Pyttea**, Kramer Jo, Joar Eilevstjønnd, Morten Eriksenb, et al. Haemodynamic effects of adrenaline (epinephrine) depend on chest compression quality during cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Resuscitation* (2006) **71**, 369—378.
65. **Pearson JW**, Redding JS: «Influence of peripheral vascular tone on cardiac resuscitation» .*Anesth Analg* 1965;44:746-752.
66. **Otto CW**, Yakaitis RW,Blitt CD: «Mechanism of action of epinephrine in resuscitation from asphyxia arrest». *Crit Care Med* 1981;9:321-324.
67. **Voelckel Wg**, Lindner KH, Wenzel V, Bonatyis S, et al: «Effects of vasopressin and epinephrine on splanchnic blood flow and renal function during and after cardiopulmonary resuscitation in pigs». *Crit Care Med*.2000;28(4) : 1083-1088.
68. **Mayr V**, Wenzel Volker, Voelckel Wolfgang: «Developing a vasopressor combination in a pig model of adult asphyxia cardiac arrest». *Circulation* 2001;104:1651-1656.
69. **Chen MH**, LX DPharm, TW Liu, FQ Song, T He, Z Zeng, SR Mo. Epinephrine, but not vasopressin, improves survival rates in an adult rabbit model of asphyxia cardiac arrest. *Amer Journ of Emerg Med* 2007, 25: 509-514.
70. **Holmes CL**, Landry DW,Granton JT:Science review: «Vasopressin and the cardiovascular system part 1-Receptor physiology» .*Crit Care* 2003;7:427-434.
71. **Moreau R**, E. Barrière, K. A. Tazi et al., “Terlipressin inhibits in vivo aortic iNOS expression induced by lipopolysaccharide in rats with biliary cirrhosis,” *Hepatology*, vol. 36, no. 5, pp. 1070–1078, 2002.
72. **Morris DC**, Dereczyk BE,Grzybowski M,et al: «Vasopressin can increase coronary perfusion pressure during human cardiopulmonary resuscitation». *Acad Emerg Med* 1997;4:878-883.

73. **Bankir L.**, “Antidiuretic action of vasopressin: quantitative aspects and interaction between V1a and V2 receptor-mediated effects,” *Cardiovascular Research* 2001, vol. 51, no. 3, pp. 372–390.
74. **Cooke C.**, Wall B., Huch K., Mangold T. Cardiovascular effects of vasopressin following V1 receptor blockade compared to effects of nitroglycerin. *Am J Physiol Regul Comp Physiol* 2001; 281: 887-893.
75. **Stadlbauer K. H.**, Wagner-Berger H. G., Raedler C et al., “Vasopressin, but not fluid resuscitation, enhances survival in a liver trauma model with uncontrolled and otherwise lethal hemorrhagic shock in pigs,” *Anesthesiology*, vol. 98, no. 3, pp. 699–704, 2003.
76. **Morales D.**, Madigan J, S. Cullinane et al., “Reversal by vasopressin of intractable hypotension in the late phase of hemorrhagic shock,” *Circulation*, vol. 100, no. 3, pp. 226–229, 1999.
77. **Paradis NA**, Martin GB, Rivers EP, Goetting MG, Appleton TJ, Feingold M, Nowak RM: Coronary perfusion pressure and the return of spontaneous circulation in human cardiopulmonary resuscitation. *JAMA* 1990, 263:1106-1113.
78. **Wenzel V.**, Krismer A. C., Arntz H. R, H. Sitter, K. H. Stadlbauer, and K. H. Lindner, “A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *N ENGL. J Med* 2004; 350: 105-113.
79. **Wenzel V**, Lindner KH, Krismer AC, Voelckel WG, Achocke MF, Hund W, Witkiewicz M, Miller EA, Klima G, Wissel J, et al.: Repeated administration of vasopressin, but not epinephrine, maintains coronary perfusion pressure after early and late administration during prolonged cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Circulation* 1999, 99:1379-1384.
80. **Dünser M. W.**, Mayr A. J., Tür A. et al., “Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: Incidence and risk factors,” *Critical Care Medicine*, vol. 31, no. 5, pp. 1394–1398, 2003.
81. **Lindner KH**, Haak T, Keller A, Bothner U, Lurie KG. Release of endogenous vasopressors during and after cardiopulmonary resuscitation. *Heart*. 1996; 75:145–50.
82. **Lindner KH**, Prengel AW, Brinkmann A, et al: «Vasopressin administration in refractory cardiac arrest». *Ann Intern Med* 1996;124:1061-1064.

83. **Ono Y**, Hayakawa M, Wada T, et al: Effects of prehospital epinephrine administration on neurological outcomes in patients with out of hospital cardiac arrest. *Journal of Intensive Care* (2015); 3:29.
84. **Wenzel V**, Lindner KH, Pregel AW, Maier C, Voelckel WG: «Vasopressin decreases endogenous catecholamine plasma concentrations during cardiopulmonary resuscitation in pigs». *Crit Care Med* 1999;27:486-492.
85. **Stiell IG**, Hebert PC, Wells GA, Vandemheen K, Tang ASL, Higginson LAJ, Dreyer JF, Clement C, Battram E, Watpool I, et al.: Vasopressin versus epinephrine for in hospital cardiac arrest: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001, 358:105-109.
86. **Stefek Grmec** and Stefan Mally. Vasopressin improves outcome in out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation of ventricular fibrillation and pulseless ventricular tachycardia: a observational cohort study *Critical Care* 2006, 10:R13.
87. **Layek A**, Maitra S, Pal S, Bhattacharjee S, Baidya DK Efficacy of vasopressin during cardio-pulmonary resuscitation in adult patients: a meta-analysis. *Resuscitation* 2014;85(7):855-63.
88. **Wenzel V**, Lindner KH. Arginine vasopressin during cardiopulmonary resuscitation: laboratory evidence, clinical experience and recommendations and a view to the future. *Crit Care Med* 2002; 30(4 Suppl): S157-61.
89. **Wenzel V**, Lindner KH, Krismer AC, ET AL. Survival with full neurologic recovery and no cerebral pathology after prolonged cardiopulmonary resuscitation with vasopressin in pigs. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(2):527-533.
90. **Jin HK**, Chen YF, Yang RH, McKenna TM, Jackson RM, Oparil S. Vasopressin lowers pulmonary artery pressure in hypoxic rats by releasing atrial natriuretic peptide. *Am J Med Sci* 1989;298:227-36.
91. **Cossu AP**. *BioMed Research International* Volume 2014, Article ID 421291, 9 pages.

92. **Ornato J**, Peberdy M, Cardiopulmonary Resuscitation (17). Humano Press 2008. Totowa, New Jersey.
93. **Voelckel WG**, Lurie KG, Lindner KH, et al. Comparison of epinephrine and vasopressin in a pediatric porcine model of asphyxial cardiac arrest. Crit Care Med 2000;28:3777-83.
94. **Kono S**, Bito H, Suzuki A, et al: «Vasopressin and epinephrine are equally effective for CPR in a rat asphyxia model». Resuscitation 2002;52:215-29
95. **Namara M**, D Engelberts M Finelli, K Adeli, BP Kavanagh Vasopressin improves survival compared with epinephrine in a neonatal piglet model of asphyxial cardiac arrest. Pediatr Res 2014; 75(6):738-48.
96. **Zhang N**, Xian Zang X, Dong N. Effect of vasopressin on hippocampal injury in a rodent model of asphyxial cardiopulmonary arrest. 2016
97. **Παπαδημητρίου Α**, Ξάνθος Θ: Έρευνα στη καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση. Στο: Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση, Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα 2006, σελ:316-320.
98. **Cohen RA**, Weibrod RM, Gericke M, et al : «Mechanism of nitric oxide induced vasodilatation:refilling of intracellular stores by sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ATPase and inhibition of store-operated Ca²⁺ influx». Circ Res 1999;84:210-19.
99. **Bode-Boger SM**, Kojda G: «Organic nitrates in cardiovascular disease». Cell Mol.Biol 2005;51:307-320.
100. **Bache RJ**: «Effect of nitroglycerin and arterial hypertension on myocardial blood flow following acute coronary occlusion in the dog». Circulation. 1978;57:557-62.
101. **Cohn J**, McInnes G, Shepherd A. Direct-acting vasodilators. J Clin Hypertens Greenwich 2011;13:690-692.
102. **Osada M**, Tanaka Y, Komai T, Maeda Y, Kitano M, Oishi M, Masui K, Nakazawa S, Tamura K. : «Successful resuscitation using nitroglycerin for refractory pulseless electrical activity in intensive care unit. Intensive Care Med». 2000 ;26:255.

103. **Guglin M**, Postler G. : «High dose nitroglycerin treatment in a patient with cardiac arrest: a case report»..J Med Case Reports. 2009 10;3:8782.
104. **Wenzel V**, Lindner,KH, Mayer H, Lurie KG, Prengel AW:«Vasopressin combined with nitroglycerin increases endocardial perfusion during CPR in pigs»Resuscitation1998;38:3-7.
105. **Kono S**, Suzuki A,Obata Y,Igarashi H,Bito H,Sato S : «Vasopressin with delayed combination of nitroglycerin increases survival rate in asphyxia rat model» .Resuscitation 2002;54:297-301.
106. **Kitsou V**, Xanthos T, Stroumpoulis K, Rokas G, Papadimitriou D, Serpetinis I, Dontas I, Perrea D, Kouskouni E.: « Nitroglycerin and epinephrine improve coronary perfusion pressure in a porcine model of ventricular fibrillation arrest»: a pilot study.J Emerg Med. 2009;37:369-75.
107. **Varvarousi G**, Goulas S, Agrogiannis G, Valsamakis N, Iliopoulos D, Perrea D, Stefanadis C, Papadimitriou L, Xanthos T. Epinephrine, vasopressin and nitroglycerin improve neurologic outcome in porcine asphyxial cardiac arrest. Amer. J of Emerg Med (2012); 30: 1549-1554.
108. **Mioara D**. Manole, Robert W. Hickey, Robert S.B. Clark, Patrick M. Kochane. Current and Future Therapies of Pediatric Cardiopulmonary Arrest. Indian J Pediatr. 2008 June ; 75(6): 609–614. doi:10.1007/s12098-008-0117-3.
109. **Moler FW**, E. Donaldson, K. Meert, RJ. Brill, V. Nadkarni, DH. Shaffner, Charles L et al. Multicenter Cohort Study of Out-of-Hospital Pediatric Cardiac Arrest. Crit Care Med. 2011 January ; 39(1): 141–149.
110. **Callans DJ**. Out of hospital cardiac arrest. N Engl J Med 2004; 351: 632-4.
111. **Penson P**, Ford W, Brodley K. Vasopressors for cardiopulmonary resuscitation. Pharmacolog. Therapeutics 115 (2007), 35-37.
112. **Klinger G**, Beyene J, Shah P, Perlman M. Do hyperoxaemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;**90**(1):F49–52.

113. **Soar J**, Nolan JP, Böttiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, Sandroni C, Skrifvars MB, Smith GB, Sunde K, Deakin CD. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation* 95; (2015): 100–147. [PMID: 26477701].
114. **Boskabadi H**, Ashrafzadeh F, Doosti H, Zakerihamidi M. Assessment of Risk Factors and Prognosis in Asphyxiated Infant. *Iran J Pediatr.* 2015 August; 25(4): e2006. DOI: 10.5812/ijp.2006
115. **Fries M**, Tang W, Chang YT, Wang J, Castillo C, Weil MH. Microvascular flow during cardiopulmonary resuscitation is predictive of outcome. *Resuscitation* 2006; 71(2): 248–53. [PMID: 16987589]
116. **Angelos MG**, Butke RL, Panchal AR, Torres CA, Blumberg A, Schneider JE. Cardiovascular response to epinephrine varies with increasing duration of cardiac arrest. *Resuscitation* 2008; 77(1): 101-10. [PMID: 18164797, DOI:10.1016/j.resuscitation.2007.10.017]
117. **Berg RA**, Otto CW, Kern KB, Hilwig RW, Sanders AB, Henry CP, Ewy GA. A randomized, blinded trial of high-dose epinephrine versus standard-dose epinephrine in a swine model of pediatric asphyxia cardiac arrest. *Critical Care Medicine* 1996; Vol.24(10): 1695-1700. [PMID: 8874308]
118. **Brown CG**, Birinyi F, Werman Ha, Davis EA, Hamlin RL. The comparative effects of epinephrine versus phenylephrine on regional cerebral blood flow during cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 1986; 14:171-183.
119. **Koster RW**, Baubin MA, Bossaert LL, Caballero A, Cassan P, Castrén M, Granja C, Handley AJ, Monsieurs KG, Perkins GD, Raffay V, Sandroni C. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 2. Adult basic life support and use of automated external defibrillators. *Resuscitation* 2010; 81(10): 1277-1292. [PMID: 20956051, DOI:10.1016/j.resuscitation.2010.08.009]
120. **Sunde K**, Steen PA. The use of vasopressor agents during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Clin.* 2012;28(2):189-98.

121. **Biarent D**, Bingham R, Eich C, Lopez-Herce J, Maconochie I, Rodriguez NA, Rajka T, Zideman D. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010, Section 6. Paediatric life support. Resuscitation 2010; 81(10): 1364-88. [PMID: 20956047, DOI: 10.1016/j.resuscitation.2010.08.012].
122. **Dünser MW**, Lindner KH, Wenzel V. A century of arginine vasopressin research leading to new therapeutic strategies. Anesthesiology. 2006;105(3):444-5.
123. **Lindner KH**, Brinkmann A, Pfenninger EG, Lurie KG, Goertz A, Lindner IM. Effect of vasopressin on hemodynamic variables, organ blood flow, and acid-base status in a pig model of cardiopulmonary resuscitation. Anesth Analg 1993; 77(3): 427-35. [PMID: 8368541]
124. **Lindner KH**, Prengel AW, Pfenninger EG, Lindner IM, Lurie IM, Strohmeger HU, Georgieff M. Vasopressin improves vital organ blood flow during closed-chest cardiopulmonary resuscitation in pigs. Circulation 1995;91(1):215-221. [PMID: 7805205]
125. **Gavras H**, Ribeiro AB, Kohlmann O, et al. Effects of specific inhibitor of the vascular action of vasopressin in humans. Hypertension 6, 1984; Suppl I:156-160.
126. **Tagawa T**, Imaizumi T, Endo T, Shiramoto M, et al. Vasodilatory effect of arginine vasopressin is mediated by nitric oxide in human forearm vessels. J Clin Invest 1993; 92: 1483-1490.
127. **Osada M**, Tanaka Y, Komai T, Maeda Y, Kitano M, Oishi M, Masui K, Nakazawa S, Tamura K. : «Successful resuscitation using nitroglycerin for refractory pulseless electrical activity in intensive care unit.Intensive Care Med». 2000 ; 26:255.
128. **Cooke CR**, Wall BM, Huch KM, Mangold T: «Cardiovascular effects of vasopressin following V1 receptor blockade compared to effects of nitroglycerin». : Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2001;281:887-893.

129. **Xanthos T**, Bassiakou E, Koudouna E, Tsirikos-Karapanos N, Lelovas P, Papadimitriou D, Dontas I, Papadimitriou L. 2007. 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* **46**:21–25.

130. **Xanthos T**, Lelovas P, Vlachos I, Tsirikos-Karapanos N, Kouskouni E, Perrea D, Dontas I. 2007. Cardiopulmonary arrest and resuscitation in Landrace–Large White swine: a research model. *Lab Anim* 41:353–362.

131. **Varvarousi G**, Xanthos T, Lappas T, Lekka N, Goulas S, Dontas I, Perrea D, Stefanadis C, Papadimitriou L. Asphyxial cardiac arrest, resuscitation and neurological outcome in a Landrace/Large-White swine model. *Lab Anim* 2011; 45:184-190. [PMID: 21508116]

132. **Xanthos T**, Bassiakou E, Koudouna E, Rokas G, Goulas S, Dontas I, Kouskouni E, Perrea D, Papadimitriou L. Combination pharmacotherapy in the treatment of experimental cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2009; 27(6): 651-9. [PMID: 19751621, DOI: 10.1016/j.ajem.2008.05.004]

133. **Shoykhet M**, Simons J, Henry A, et al. Thalamocortical Dysfunction and Thalamic Injury after Asphyxial Cardiac Arrest in Developing Rats. *J Neurosci*. 2012 April 4; 32(14): 4972–4981. doi:10.1523/JNEUROSCI.5597-11.2012.

134. **Vaagenes P**, Safar P, Moossy J, Rao G, Diven W, Ravi C, Arfors K. Asphyxiation versus ventricular fibrillation cardiac arrest in dogs. Differences in cerebral resuscitation effects – a preliminary study. *Resuscitation* 1997;35(1):41–52. [PMID: 9259060]

135. **Nadkarni V**, Larkin G, Peberdy M, Carey S, Kaye W, Mancini M. First documented rhythm and clinical outcome from in-hospital cardiac arrest among children and adults. *Jama* 2006; 4: 295(1)50-57. [PMID: 16391216]

136. **DeBehnke DJ**, Hilander SJ, Dobler DW, Wickman LL, Swart GL. The hemodynamic and arterial blood gas response to asphyxiation: a canine model of pulseless electrical activity. *Resuscitation* 1995; 30(2): 169–75. [PMID: 8560107]

137. **Rosner MJ**, Rosner SD, Johnson AH. Cerebral perfusion pressure: Management protocol and clinical results. *J Neurosurg* 1995; 83:949-62.
138. **Wenzel V.**, Linder K., Augenstein S, Prengel AW, Strohmenger HU. Vasopressin combined with epinephrine decreases cerebral perfusion compared with vasopressin alone during cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Stroke* 1998; 29: 1462- 1468. [PMID: 9660404]
139. **Wenzel V.**, Lindner K., Krismer A, Voelckel WG, Schocke MF, Hunt W, Witkiewicz, Miller EA, Klima G, Wissel, Lingnau W, Aichner FT. Survival with full neurologic recovery and no cerebral pathology after prolonged cardiopulmonary resuscitation with vasopressin in pigs. *Journ of Amer. Col. of Cardiol.* 2000; 35(2): 527-533. [PMID: 10676704]
140. **Ewy ,G.** Cardiocerebral resuscitation: «The new cardiopulmonary resuscitation». *Circulation* 2005;111:2134-2142.
141. **Pytte M**, Kramer J, Eilevstjonn J, Eriksen M, Stromme TA, Godang K, Wik L, Steen PA, Sunde K. Haemodynamic effects of adrenalin (epinephrine) depend on chest compression quality during cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Resuscitation* 2006;71(3):369–78. [PMID: 17023108]
142. **Lindner Kh**, Strohmenger HU, Ensinger H, Hetzel WD, Ahnefeld FW, Georgief M. Stress hormone response during and after cardiopulmonary resuscitation. *Anesthesiology* 1992;77(4):662-68. [PMID: 1329579]
143. **Krismer AC**, Wenzel V, Voelckel WG, Stadlbauer KH, Wagner-Berger H, Schaefer A, Lindner KH. Effects of vasopressin on adrenal gland regional perfusion during experimental cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2003;56(2):223–8. [PMID: 12589998]
144. **Voelckel WG**, Lurie KG, Lindner KH, et al. Vasopressin improves survival after cardiac arrest in hypovolemic shock. *Anesth Analg* 2000;**91**:627–34.
145. **Chandrashekhar Y**, Prahash AJ, Sen S, Gupta S, Roy S, Anand IS. The role of arginine vasopressin and its receptors in the normal and failing rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 2003;**35**:495–504.

146. **Ma C**, Zhu Z, Wang X, Zhao G, Liu XL, Li R. Vasopressin decreases neuronal apoptosis during cardiopulmonary resuscitation. *Neural Regen Res.* 2014;9(6):622-629. [PMID: 25206865]
147. **Ristagno G**, Sun S, Chang Y-T, et al: «Epinephrine reduces cerebral microcirculatory blood flow during CPR» 95. *Abstr.Crit Care Med* 2005; 33: pA24.
148. **Tang W**, Weil MH, Gazmuri RJ, Sun S, Duggal C, Bisera J. «Pulmonary perfusion defects induced by epinephrine during CPR». *Circulation* 1991;84:2101-2107 .
149. **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(4):241-50. [PMID: 2849790]
150. **Lah K**, Križmarić M, Grmec S. The dynamic pattern of end-tidal carbon dioxide during cardiopulmonary resuscitation: difference between asphyxial cardiac arrest and ventricular fibrillation/pulseless ventricular tachycardia cardiac arrest. *Critical Care* 2011, 15:R13. [PMID: 21223550, DOI: 10.1186/cc9417]
151. **Sanders AB**, Ewy GA, Bragg S, Atlas M, Kern KB. Expired PCO₂ as a prognostic indicator of successful resuscitation from cardiac arrest. *Ann Emerg Med.* 1985;14: 948-952.
152. **Mananda S**. Bhende, Denise G. Karasic, Raymond B. Karasic. End-Tidal Carbon Dioxide changes during CPR after experimental asphyxia cardiac arrest. *American Journal of Emerg Med* 1996, Vol 14, Number 4.
153. **Wenzel V.**, Lindner KH. Employing vasopressin during cardiopulmonary resuscitation and vasodilatory shock as a life saving vasopressor. *Cardiovasc Res* 2001;51(3):529-41. [PMID: 12589998]
154. **Lindner KH**, Dirks B, Strohmenger HU, Prengel AW, Lindner IM, Lurie KG. Randomized comparison of epinephrine and vasopressin in patients with out of-hospital ventricular fibrillation. *Lancet* 1997;349(9051):535–7. [PMID: 9048792]

155. **Zito R**, Diez A, Groszmann R. Comparative effect of nitroglycerin and nitroprusside on vasopressin-induced cardiac dysfunction in the dog. *J. Cardiovasc. Pharmacol* 1983;5:586-591. [PMID: 6193355]
156. **Gueugniaud PY**, David JS, Chanzy E, Hubert H, Dubien PY, Mauriaucourt P, Bragança C, Billères X, Clotteau-Lambert MP, Fuster P, et al: Vasopressin and epinephrine vs. epinephrine alone in cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med*. 359:21–30. 2008.
157. **Cooper JA**, Cooper JD, Cooper JM. Cardiopulmonary resuscitation: history, current practice, and future direction. *Circulation*. 2006;114(25):2839-49.
158. **Faraci FM**, Brian JE. NO and the cerebral circulation. *Stroke* 1994; 25: 692-703. [PMID: 7510430]
159. **Kleschyov AL**, Oelze M, Daiber A, Huang Y, Mollnau H, Schulz E, Sydow K, Fichtlscherer B, Mulsch A, Munzel T. Does nitric oxide mediate the vasodilatory activity of nitroglycerin? *Circ Res* 2003; 93: e104-12. [PMID: 14551241]
160. **Kedem J**, Grover G., Weiss H. Nitroglycerin improves the distribution of regional oxygenation in partially ischemic canine myocardium. *Jour. of Cardiovasc. Pharm.* 1985; 7: 760-766. [PMID: 2410719]
161. **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
162. **Torre JC**, Saunders J, Fortin T, Butler K, Richard M. Return of ATP/PCr and EEG after 75 minutes of global brain ischemia. *Brain Res* 1991; 542:71–6.
163. **Trzeciak S**, Jones AE, Kilgannon JH, Milcarek B, Hunter K, Shapiro NI, et al. Significance of arterial hypotension after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2009;37: 2895–903.

164. **Varvarousi G**, Johnson E., Goulas S , Agrogiannis G, Valsamakis N, Perrea D, Stefanadis C, Papadimitriou L, Xanthos T. Combination pharmacotherapy improves neurological outcome after asphyxial cardiac arrest. *Resuscitation* 2012;83:527– 532. [PMID: 21963816 DOI: 10.1016/resuscitation.2011]

165. **Froehler MT**, Geocadin RG. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: mechanisms, clinical trials and patient care. *J Neurol Sci* 2007; 261(1-2): 118–26. [PMID: 17559883]

Περίληψη

Σκοπός: Η υποξαιμική εγκεφαλοπάθεια είναι μια καταστροφική επιπλοκή της καρδιακής ανακοπής από ασφυξία στα παιδιά, η οποία συμβαίνει παρά την επιτυχή ανάνηψη. Η επινεφρίνη, που περιλαμβάνεται στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες ανάνηψης, συσχετίζεται με αρνητική νευρολογική έκβαση, αλλά και τα αποτελέσματα χρήσης εναλλακτικών παραγόντων είναι ασαφή. Στην παρούσα διατριβή συγκρίναμε την επιβίωση και τη νευρολογική έκβαση μετά από χρήση επινεφρίνης ή βαζοπρεσίνης (μόνη ή σε συνδυασμό με νιτρογλυκερίνη) σε ένα μοντέλο ασφυξίας σε νεαρούς χοίρους.

Μελέτη - Σχεδιασμός: Τυχαιοποιημένη μελέτη πειραματόζων.

Μεθοδολογία: Η ασφυξία προκλήθηκε σε 30 χοιρίδια Landrace (12-15 εβδομάδων) με απόφραξη του ενδοτραχειακού σωλήνα, οδηγώντας σε καρδιακή ανακοπή. Τέσσερα λεπτά αργότερα, ξεκίνησε ανάνηψη με μηχανική υποστήριξη της αναπνοής και θωρακικές συμπίεσεις. Τα ζώα τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες θεραπείας, με χρήση επινεφρίνης (E, n=10), βαζοπρεσίνης (B, n=10), βασοπρεσίνης σε συνδυασμό με νιτρογλυκερίνη (B+N, n=10). Αιμοδυναμικές μεταβλητές μετρήθηκαν στην αρχή και για 30 λεπτά μετά την ανάκτηση της κυκλοφορίας. Νευρολογικό έλλειμμα και ιστολογική βλάβη του εγκεφάλου εκτιμήθηκαν στα ζώα που επέζησαν 24 ώρες.

Αποτελέσματα: Κατά την έναρξη, οι αιμοδυναμικές μεταβλητές δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων. Τα ποσοστά της ανάκτησης αυτόματης κυκλοφορίας, ακολουθούμενη από επιτυχή αποσωλήνωση, ήταν συγκρίσιμα και στις τρεις ομάδες, όπως επίσης και τα ποσοστά επιβίωσης σε 24 ώρες. Η μέση αρτητική πίεση και η πίεση άρδευσης των στεφανιαίων αγγείων ήταν υψηλότερες στις ομάδες B και B+N στο 5ο λεπτό της αναζωογόνησης, αλλά χαμηλότερες από ότι στην ομάδα E στο 30ο λεπτό ανάνηψης. Το νευρολογικό έλλειμμα και η ιστολογική βλάβη του εγκεφάλου ήταν μικρότερα στις ομάδες B και B+N, σε σύγκριση με τα αντίστοιχα της ομάδας E.

Συμπέρασμα: Σε αυτό το μοντέλο καρδιακής ανακοπής μετά από ασφυξία, η βαζοπρεσίνη (με ή χωρίς νιτρογλυκερίνη) έδωσε βελτιωμένη νευρολογική έκβαση, σε σύγκριση με την επινεφρίνη, χωρίς να βελτιώνει την αυτόματη ανάκτηση κυκλοφορίας και την επιβίωση.

Λέξεις-κλειδιά: ασφυξία, καρδιακή ανακοπή, αναζωογόνηση, έκβαση, βαζοπρεσίνη, νιτρογλυκερίνη

Abstract

Aims: Hypoxemic encephalopathy is a devastating complication of asphyxial cardiac arrest in children, commonly occurring despite prompt resuscitation. Epinephrine, incorporated in present algorithms, may contribute to unfavorable outcome by causing excessive vasoconstriction, but the effects of alternative agents are unclear. Here, we compared the neurologic outcome after epinephrine with that after vasopressin (alone or combined with nitroglycerin) in a juvenile porcine model of asphyxia.

Study Design: Randomized experimental animal study.

Methodology: Asphyxia was induced in 30 Landrace piglets (12-15 weeks of age) by occlusion of the endotracheal tube, leading to cardiac arrest. Four minutes thereafter, resuscitation was commenced with mechanical ventilation and chest compressions. The animals were randomized into three treatment groups, namely into epinephrine (E, n=10) vasopressin (VP, n=10) or vasopressin plus nitroglycerin (VP+NTG, n=10). Hemodynamic variables were measured at baseline and for 30 minutes after the onset of resuscitation. Neurological deficit and brain histological damage scores were assessed in survivors at 24 hours.

Results: At baseline, hemodynamic variables did not differ between groups. The rates of restoration of spontaneous circulation (ROSC), followed by successful extubation, were comparable in the three groups, as were 24-hour survival rates. Mean aortic pressure and coronary perfusion pressure were higher in the VP and VP+NTG groups at the 5th minute of resuscitation, but lower than in the E group at the 30th minute. Neurological deficit and brain histological damage were improved after VP or VP+NTG, compared to that after E.

Conclusion: In this juvenile porcine model of asphyxia cardiac arrest, vasopressin (with or without nitroglycerin) yielded improved neurologic outcome, when compared to epinephrine, albeit similar ROSC and survival rates.

Keywords: *Asphyxia; cardiac arrest; resuscitation; outcome; vasopressin; nitroglycerin*