

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΥΓΕΙΑΣ ΜΗΤΕΡΑΣ – ΠΑΙΔΙΟΥ**

**Β' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Βασική έρευνα – Nifekalant hydrochloride: Ένα καινούριο  
αντιαρρυθμικό φάρμακο στη θεραπεία της καρδιακής ανακοπής.  
Συγκριτική μελέτη με την αμιωδαρόνη σε ζωικό μοντέλο παιδιατρικών  
χοίρων.**

**ΓΕΩΡΓΙΟΣ Μ. ΚΑΡΛΗΣ**

**ΙΑΤΡΟΣ ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**2016**

**ΘΕΜΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ:** Βασική έρευνα – Nifekalant hydrochloride: Ένα καινούριο αντιαρρυθμικό φάρμακο στη θεραπεία της καρδιακής ανακοπής. Συγκριτική μελέτη με την αμιωδαρόνη σε ζωικό μοντέλο παιδιατρικών χοίρων.

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΙΤΗΣΗΣ:** 19/5/2012

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:** 19/6/2012

**ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:**

Καθηγήτρια Ι. Σιαφάκα (επιβλέπουσα)

Καθηγήτρια Χ. Τζουμάκα-Μπακούλα

Επίκουρη Καθηγήτρια Ν. Ιακωβίδου

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ:** 10/9/2012

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ:** 6/11/2015

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:**  
21/12/2015

**ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΕΔΡΟΥ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ:**

Καθηγητής Πέτρος Σφηκάκης

**ΜΕΛΗ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:**

1. Καθηγήτρια Χ. Τζουμάκα-Μπακούλα
2. Καθηγήτρια Ι. Δοντά
3. Καθηγήτρια Ι. Σιαφάκα
4. Καθηγητής Εξωτερικού Θ. Ξάνθος
5. Επίκουρη Καθηγήτρια Ν. Ιακωβίδου
6. Επίκουρη Καθηγήτρια Χ. Στάικου
7. Επίκουρος Καθηγητής Γ. Καπαρός

**ΒΑΘΜΟΣ:** «ΑΡΙΣΤΑ»

ΟΡΚΟΣ  
ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ



ὍΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΗΙΤΡΟΝ  
ΚΑΙ ΥΓΙΕΙΔΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΔΝ ΚΑΙ  
ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ  
ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΙΝ ΚΑΤΑ  
ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ  
ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΖΥΓΓΡΑΘΗΝ ΤΗΝΔΕ ΗΤΗΣ  
ΑΣΘΑΙΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΧΗΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ  
ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ  
ΚΑΙ ΒΙΟΝ ΚΟΙΝΩΣΑΣ ΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ  
ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ ΘΑΙ  
ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΖ ΟΥΤΕΟΝ ΑΔΕΛΦΟΙΣ

ΙΣΩΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΧΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ  
ΗΝ ΧΡΗΖΩ ΣΙ ΜΑΘΘΑΜΕΙΝ ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΖΥΓΓΡΑΘΗΣ  
ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ  
ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ ΘΑΙ ΒΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ  
ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΧΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕ  
ΓΡΑΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΩΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΟΘΑΛΟ  
ΔΕΟΝΔΕΝΙ ΔΙΑΙΤΗ ΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΘΗΜΑΙ ΕΠ ΟΦΕΛΕΙΗ ΚΑΝΟΝΩΝ  
ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΕΠΙΔΗΑΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙ  
ΚΙΗ ΕΙΡΖΕΙΝ ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΒΟΗΓΗΣΟΜΑΙ ΖΥΜΒΟΥΛΙΗΝ  
ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΟΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ. ΠΕΣΣΟΝ ΘΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ  
ΑΓΝΟΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΟΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ  
ΤΗΝ ΕΜΗΝ ΟΥΤΕ ΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΑΙΘΙΟΝΤΑΣ ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ  
ΕΡΓΑ ΤΗΣΙ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡΗΖΙΟΣ ΤΗΣ ΔΕ ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ  
ΕΣΩ ΕΣΤΑΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠΩΘΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ  
ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΘΘΟΡΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΘΡΟΔΙΣΙ  
ΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΩΝ ΕΛΕΥ  
ΦΕΡΩΝΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ ΔΑ ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΗΗ ΚΑΙ ΙΔΩ Η Α  
ΚΟΥΣΩ Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΩΝ ΔΜΗ  
ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΑΔΑΕΕΣΘΑΙ ΕΖΩΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ  
ΕΙΜΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ  
ΠΟΙΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΖΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΝ  
ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΧΑΖΟΜΕΜΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΙΣ ΤΟΝ  
ΔΙΕΙ ΧΡΟΜΟΝ ΠΑΡΑ ΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΚΕΠΙΟΡΚΟΝΤΙ ΤΑΝΑΝΤΙΑ  
ΤΟΥΤΕΩΝ



## Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΣΤΟΥ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑ ΚΑΙ Ε΄ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΕΠΙΚΑΛΟΥΜΕΝΟΥΣ ΤΗΝ ΜΑΡΤΥΡΙΑ ΤΟΥΣ, ΝΑ ΤΗΡΗΣΩ ΠΙΣΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΤΟΥ ΟΡΚΟ ΚΑΙ ΤΟ ΕΥΜΒΟΛΑΙΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ. ΝΑ ΘΕΩΡΩ ΑΥΤΟΝ ΠΟΥ ΜΟΥ ΔΙΔΑΣΚΕ ΑΥΤΗ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΙΕΘ ΜΕ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΝΑ ΜΟΙΡΑΕΤΩ ΜΑΖΙ ΤΟΥ ΤΑ ΥΠΑΡΧΟΝΤΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΑ ΧΡΗΜΑΤΑ ΜΟΥ ΑΝ ΕΧΕΙ ΑΝΑΡΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ. ΝΑ ΘΕΩΡΩ ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥΣ ΙΕΟΥΣ ΜΕ Τ΄ ΑΔΕΛΦΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΝΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΣΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΑΝ ΘΕΛΟΥΝ ΝΑ ΤΗ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΑΜΟΙΒΗ ΚΑΙ ΕΥΜΒΟΛΑΙΟ ΚΑΙ ΝΑ ΜΕΤΑΔΩΔΩ ΜΕ ΠΑΡΑΓΕΛΙΚΕΣ, ΟΔΗΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΕΣ ΟΛΗ ΤΗΝ ΥΠΟΛΟΙΠΗ ΓΝΩΣΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΕΚΕΙΝΟΥ ΠΟΥ ΜΕ ΔΙΔΑΣΚΕ ΚΑΙ ΕΤΟΥΣ ΑΛΛΟΥΣ ΜΑΘΗΤΕΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΚΑΝΕΙ ΤΡΑΠΗ ΕΥΜΦΩΝΙΑ ΜΑΖΙ ΜΟΥ ΚΑΙ Ε΄ ΑΥΤΟΥΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΟΡΚΗΣΘΕΙ ΣΤΟΝ ΙΑΤΡΙΚΟ ΝΟΜΟ ΚΑΙ ΕΣ ΚΑΜΕΝΑΝ ΑΛΛΟ ΚΑΙ ΝΑ ΘΕΡΑΠΕΥΩ ΤΟΥΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ ΧΩΡΙΣ ΠΟΤΕ, ΕΚΟΥΣΙΩΣ, ΝΑ ΤΟΥΣ ΒΛΑΨΩ Ή ΝΑ ΤΟΥΣ ΑΔΙΚΗΣΩ. ΚΑΙ ΝΑ ΜΗ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΕΣ ΚΑΜΕΝΑ, ΕΣΤΩ ΚΙ ΑΝ ΜΟΥ ΤΟ ΖΗΤΗΣΕΙ, ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ, ΟΥΤΕ ΝΑ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ ΟΜΟΙΩΣ, ΝΑ ΜΗ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΕΣ ΓΥΝΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΓΙΑ Ν΄ ΑΠΟΒΑΛΕΙ. ΝΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΔΕ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ ΚΑΘΑΡΗ ΚΑΙ ΔΙΓΝΗ. ΚΑΙ ΝΑ ΜΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΩ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΠΟ ΛΘΟΥΣ ΔΑΛΛΑ Ν΄ ΑΦΗΣΩ ΤΗΝ ΠΡΑΞΗ ΑΥΤΗ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΕΙΔΙΚΟΥΣ. ΚΑΙ Ε΄ ΟΠΟΙΑ ΣΠΙΤΙΑ ΚΙ ΑΝ ΜΠΩ, ΝΑ ΜΠΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΑΠΟΦΕΥΓΟΝΤΑΣ ΚΑΘΕ ΕΚΟΥΣΙΑ ΑΔΙΚΙΑ ΚΑΙ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΚΑΘΕ ΓΕΝΕΤΗΣΙΑ ΠΡΑΞΗ ΚΑΙ ΜΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΕ ΑΝΔΡΕΣ, ΕΛΕΥΘΕΡΟΥΣ ΚΑΙ ΔΟΥΛΟΥΣ. ΚΑΙ Ο,ΤΙ ΔΩ Ή ΑΚΟΥΣΩ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΕΚΗΣΗ ΤΟΥ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΟΣ ΜΟΥ, Ή ΚΙ ΕΚΤΟΣ ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, ΠΟΥ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΧΟΙΜΟΠΟΙΗΘΕΙ, ΝΑ ΕΙΣΠΝΗΣΩ ΚΑΙ ΝΑ ΤΟ ΤΗΡΗΣΩ ΜΥΣΤΙΚΟ. ΑΝ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΤΗΡΗΣΩ ΠΙΣΤΑ ΚΑΙ ΔΕΝ ΤΟΝ ΑΦΕΤΗΣΩ, ΕΙΘΕ Ν΄ ΑΠΟΛΔΥΣΩ ΓΙΑ ΠΑΝΤΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΟΛΩΝ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΑΝ ΟΜΩΣ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΙ ΑΦΕΤΗΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΝΑ ΥΠΟΣΤΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ ΑΠΟ ΑΥΤΑ.

«Η έγκρισις Διδακτορικής Διατριβής υπό την Ιατρική Σχολή του  
Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλοί αποδοχής των γνωμών του  
συγγραφέως»

Κανονισμός Πανεπιστημίου Αθηνών, άρθρο 202, παρ.2, Νόμος 5343/1932

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

|   |            |
|---|------------|
| <b>Βιογραφικό σημείωμα.....</b>                                     | <b>8</b>   |
| <b>Ευχαριστίες.....</b>   | <b>22</b>  |
| <b>Πρόλογος.....</b>  | <b>24</b>  |
| <b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>   |            |
| <b>1. Εισαγωγή.....</b>   | <b>27</b>  |
| <b>2. Καρδιακή ανακοπή και καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση.....</b> | <b>30</b>  |
| 2.1 Ιστορική αναδρομή.....  | 30         |
| 2.2 Στεφανιαία νόσος.....   | 32         |
| 2.3 Φάρμακα.....  | 38         |
| <b>3. Βιβλιογραφική ανασκόπηση.....</b>                             | <b>40</b>  |
| <b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>   |            |
| <b>4. Ερευνητικό πρωτόκολλο.....</b>                                | <b>45</b>  |
| 4.1 Προετοιμασία.....   | 45         |
| 4.2 Πρωτόκολλο.....   | 48         |
| 4.3 Παράμετροι.....   | 54         |
| 4.4 Στατιστική ανάλυση.....   | 55         |
| <b>5. Αποτελέσματα.....</b>   | <b>100</b> |

|                             |            |
|-----------------------------|------------|
| <b>6. Συζήτηση.....</b>     | <b>105</b> |
| <b>7. Συμπεράσματα.....</b> | <b>110</b> |
| <b>Περίληψη.....</b>        | <b>111</b> |
| <b>Βιβλιογραφία.....</b>    | <b>113</b> |

## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

**Γεώργιος Μ. Καρλής, MD, MSc, PhD(c)**

Ειδικός Παθολόγος – Εξειδικευόμενος ΜΕΘ

Ειδικευθείς στην Β' Παθολογική Κλινική, ΓΝΑ Σισμανόγλειο

25<sup>ης</sup> Μαρτίου 17

16233 Βύρωνας Αττικής

2107609162 – 6937582535

Ηλεκτρονική διεύθυνση: [georgekarlis@yahoo.com](mailto:georgekarlis@yahoo.com)

### **Σπουδές**

#### **1. Λύκειο Καρέα**

15.6.1998 αποφοίτηση με βαθμό «άριστα»

#### **2. Ιατρική Σχολή του ΕΚΠΑ μετά από επιτυχείς**

**πανελλαδικές εξετάσεις**

Εγγραφή στις 1.10.1999 - Πτυχιούχος στις 25.7.2005 με

βαθμό πτυχίου «Λίαν καλώς»

#### **3. Μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης της Ιατρικής Σχολής**

**του ΕΚΠΑ στην «Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση»**

Διπλωματούχος στις 6.4.2011 με βαθμό «άριστα»

#### **4. Υποψήφιος διδάκτορας της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ**

18.6.2012 εν εξελίξει



**Εργασιακή  
εμπειρία**

- 1. Υποχρεωτική υπηρεσία υπαίθρου (αγροτικό)**  
Γ.Ν. Ρόδου – Π.Π.Ι. Σύμης 10.1.2006 – 10.10.2007
  
- 2. Εκπαιδευτής του Ι.Δ.ΕΚ.Ε. σε θέματα «αγωγής υγείας»**  
Σύμη 3.2007 – 6.2007
  
- 3. Εκπαιδευτής στο ΙΕΚ Ρόδου, τμήμα Νοσηλευτικής ΜΕΘ**  
Ρόδος 10.2007 – 02.2008
  
- 4. Εκπλήρωση στρατιωτικών υποχρεώσεων ως οπλίτης  
ιατρός, υγειονομικό σώμα στρατού ξηράς**  
11.02.2008 – 11.02.2009
  
- 5. Εκπαιδευτής στο ΙΕΚ Ρέντη, τμήμα Βρεφονηπιοκόμων**  
Αθήνα 02.2009 – 06.2009
  
- 6. Μεταφραστής ιατρικών βιβλίων για τον εκδοτικό οίκο  
«Πασχαλίδης»**  
Αθήνα 02.2009 – 06.2009
  
- 7. Ιατρός παιδικής κατασκήνωσης Delphicamp**  
Γαλαξίδι 06.2009 – 07.2009
  
- 8. Ειδίκευση στην Εσωτερική Παθολογία**  
ΓΝΑ Σισμανόγλειο 23.12.2009 – 24.6.2014

Rotation στη ΜΕΘ 1.6.2013 – 15.12.2013

(Απόκτηση τίτλου ειδικότητας στις 3.9.2014)

**9. Γιατρός κινητής μονάδας στην Πανελλήνια Μελέτη  
Διατροφής και Υγείας (ΠΑΜΕΔΥ)**

Γεωπονικό Πανεπιστήμιο 4.9.2014 – 31.12.2014

**10. Παράταση στην Εσωτερική Παθολογία**

ΓΝΑ Σισμανόγλειο 25.6.2014 – 30.4.2015

**11. Εξειδίκευση στην Εντατική Θεραπεία**

ΓΝΑ Ευαγγελισμός 19.6.2015 – σήμερα

**Ξενογλώσσες**

**δημοσιεύσεις**

**1) Psychosocial factors and susceptibility to or outcome of acute respiratory tract infections.**

Int J Tuberc Lung Dis 2010; 14: 141-8

Falagas ME, Karamanidou C, Kastoris AC, **Karlis G**,

Rafailidis PI

**2) Enhanced external counterpulsation: mechanisms of action and clinical applications.**

Acta Cardiol 2010; 65: 239-47

Kitsou V, Xanthos T, Roberts R, **Karlis GM**,

Papadimitriou L

3) ***Pneumonia presenting with lower abdominal pain and migratory polyarthritits.***

Respiratory Medicine Case Reports 2012; 5: 29-30

Armeni E, Mylona V, **Karlis G**, Makrygiannis E

4) ***History of the evolution of cardiopulmonary resuscitation.***

Rostrum of Asclepius 2013; Volume 12, Issue 2

Korre M, **Karlis G**

5) ***Comparative analysis of two venipuncture learning methods on nursing students.***

Nurse Educ Today 2014; 34: 15-8

Bitsika E, **Karlis G**, Iacovidou N, et al.

6) ***Addition of glucagon to adrenaline improves hemodynamics in a porcine model of prolonged ventricular fibrillation.***

Am J Emerg Med 2014; 32: 139-43

Raffay V, Chalkias A, Lelovas P, **Karlis G**, et al.

7) ***Effects of early amiodarone administration during and immediately after cardiopulmonary resuscitation in a swine model.***

Acta Anaesthesiol Scand 2014; 58: 114-22

**Karlis G**, Iacovidou N, Lelovas P, et al.

8) *Theoretical knowledge and skill retention 4 months after a European Paediatric Life Support course.*

Eur J Emerg Med 2016; 23:56-60

Charalampopoulos D, Karlis G, Barouxis D, et al.

9) *Nifekalant versus amiodarone in the treatment of cardiac arrest: an experimental study in a swine model of prolonged ventricular fibrillation.*

Cardiovasc Drugs Ther 2015; 29:425-31

Karlis G, Iacovidou N, Lelovas P, et al.

Κριτής σε ιατρικά  
περιοδικά

1) European Journal of Emergency Medicine

2) BioMed Research International

3) Blood Disorders & Transfusion

4) Pharmaceutical Sciences

Αναρτημένες  
ανακοινώσεις σε  
διεθνή ιατρικά  
συνέδρια

1) *The response to osteoporosis treatment associates with Vitamin D receptor's BsmI genotype in postmenopausal women.*

Armeni Eleni, Pliatsika Paraskevi, Karlis George,

Kaparos George, Antoniou Aris, Panoulis Constantinos,  
Alexandrou Andreas, Christodoulakos George,  
Lambrinoudaki Irene; 13th World Congress on Menopause,  
8-11 June 2011, Rome, Italy

2) **Adverse reactions due to intravenous iron therapy in hospitalized patients in internal medicine department.**

Magkas Nikolaos, Mylona Vasiliki, **Karlis George**, Armeni Eleni, Paraskevopoulos Konstantinos, Marioli Androniki, Ginis Ioannis, Makrygiannis Hlias ; 10th Congress of the European Federation of Internal Medicine, October 5-8 2011, Athens Hilton Hotel, Greece

3) **Initial effect of hunger strike on the metabolism of young male patients: a case report.**

Vasiliki Mylona, Eleni Armeni, **George Karlis**, Nikolaos Magkas, Theodoros Kontzialis, Kalliopi Sereti, Chrysoula Kairi, Antonis Karanasos, Hlias Makrygiannis;  
10 th Congress of the European Federation of Internal Medicine, October 5-8 2011, Athens Hilton Hotel, Greece

4) **Simultaneous occurrence of hyperthyroid and hyperglycemic emergency in a middle aged woman.**

Elena Armeni, **George Karlis**  
25<sup>th</sup> European Congress of Endocrinology, 27 April-1 May 2013, Copenhagen, Denmark

5) *Nifekalant versus amiodarone in the treatment of cardiac arrest: An experimental study in a swine model of prolonged ventricular fibrillation.*

**George Karlis**, Nicoletta Iacovidou, Pavlos Lelovas, Panagiota Niforopoulou, Apostolos Papalois, Ioanna Siafaka, Theodoros Xanthos  
AHA Scientific Sessions 2013, November 16-20,  
Dallas, TX, USA

6) *An alternative anesthesia induction technique in swine*

Theodoros Xanthos, Argyro Zacharioudaki, Apostolos Papalois, Pavlos Lelovas, **George Karlis**, Panagiota Niforopoulou, Axel Hansen  
12<sup>th</sup> FELASA SECAL Congress, June 10-13 2013,  
Barcelona, Spain

7) *EPLS course theoretical knowledge and skill retention:*

*The Greek study.*

Dimitrios Charalampopoulos, **George Karlis**, Dimitrios Barouxis, et al.  
ERC Congress, May 15-17 2014, Bilbao, Spain

Αναρτημένες  
ανακοινώσεις σε  
ελληνικά ιατρικά

1) *Γενικευμένα σταφυλοκοκκικά αποστήματα ως πρώτη εκδήλωση του συνδρόμου υπεραύξησης της IgE (hyper IgE syndrome): Παρουσίαση ενδιαφέροντος*



**συνέδρια**

**περιστατικού.**

**Γ. Καρλής**, Γ. Κρανιδιώτης; Ημέρες Παθολογίας '11,  
15-16 Απριλίου, Αθήνα

**2) Λοίμωξη αναπνευστικού από *Pneumocystis carinii* και  
*Mycobacterium Avium complex* στα πλαίσια  
πρωτοδιάγνωσης HIV.**

Κ. Σερέτη, Ε. Αρμένη, **Γ. Καρλής**, Κ. Κονναρή,  
Α.Μ. Σταματούλη, Β. Μυλωνά, Μ. Λαδά, Γ. Κορατζάνης;  
23<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο AIDS, 25-27 Νοεμβρίου 2011,  
Αθήνα

**3) Διαρροϊκό σύνδρομο ως πρώτη εκδήλωση της αγγειίτιδας  
*Churge-Strauss*: Παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού.**

**Γ. Καρλής**, Γ. Γούλας, Θ. Κοντζιάλης, Η. Μακρυγιάννης  
38<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 16-19 Μαΐου 2012  
Αθήνα

**4) Θυρεοτοξική κρίση η οποία πυροδότησε διαβητική  
κετοξέωση και οξύ ψυχωσικό επεισόδιο: Παρουσίαση  
ενδιαφέροντος περιστατικού.**

**Γ. Καρλής**, Ε. Αρμένη, Ν. Μάγκας, Η. Μακρυγιάννης  
38<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 16-19 Μαΐου 2012  
Αθήνα

**5) Οξεία παγκρεατίτιδα σε ασθενή υπό αγωγή με σιμβαστατίνη**

Ε. Αρμένη, Κ. Κονναρή, **Γ. Καρλής**, Η. Μακρυγιάννης

32<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας,  
29 Νοεμβρίου-1 Δεκεμβρίου 2012, Αθήνα

6) **Θεωρητικές γνώσεις εξειδικευμένης αναζωογόνησης  
μεταξύ γιατρών και νοσηλευτών μιας παθολογικής κλινικής**

**Γ. Καρλής**, Π. Νιφοροπούλου, Ε. Αρμένη, Ε. Γιαβασόπουλος,  
Η. Μακρυγιάννης

1<sup>ο</sup> Συνέδριο Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης,  
1 Απριλίου 2012, Αθήνα

7) **Η χορήγηση αμιοδαρόνης δε βελτιώνει τα ποσοστά  
ανάκτησης της αυτόματης κυκλοφορίας και την επιβίωση  
σε γοίρειο μοντέλο καρδιακής ανακοπής**

**Γ. Καρλής**, Π. Νιφοροπούλου, Θ. Ξάνθος

Ημέρες Παθολογίας 2013, 5-6 Απριλίου 2013, Αθήνα

8) **Θυρεοειδική θύελλα και υπεργλυκαιμική κρίση σε  
γυναίκα μέσης ηλικίας** (προφορική ανακοίνωση)

Ε. Αρμένη, **Γ. Καρλής**

40<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας και  
Μεταβολισμού, 17-20 Απριλίου, Αθήνα

9) **Εμπύρετος ουδετεροπενία σε ασθενή υπό αγωγή με  
καρβιμαζόλη**

Ε. Αρμένη, Κ. Κονναρή, **Γ. Καρλής**, Η. Μακρυγιάννης

39<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 22-25 Μαΐου 2013, Αθήνα

**10) Οργανικό ψυχοσύνδρομο και ραβδομύλωση σε ασθενή με**

**εκούσια κατάγρηση μεθυλενοδιοξυπυροβαλερόνης**

Ε. Αρμένη, Δ. Μελά, Γ. Καπέλλος, Κ. Σταθογιάννης,

**Γ. Καρλής**, Μ. Λαδά

40<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 14-17 Μαΐου 2014, Αθήνα

**Ομιλίες σε  
επιστημονικά  
συνέδρια**

**1) 6<sup>ο</sup> Επιστημονικό Συμπόσιο «Επείγουσα και Εντατική  
Νοσηλευτική», 28-30 Σεπτεμβρίου 2012, Αθήνα**

Τίτλος: Νεότεροι δείκτες μυοκαρδιακής νέκρωσης

**2) Ημέρες Παθολογίας 2014, 4-5 Απριλίου 2014, Αθήνα**

Τίτλος: Αναγνώριση ΗΚΓ αλλοιώσεων σε παθολογικούς  
ασθενείς

**3) 2<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αναζωογόνησης και**

**Αντιμετώπισης Επείγοντος Περιστατικού, 31 Οκτωβρίου-  
1 Νοεμβρίου 2014, Αθήνα**

Τίτλος: Αντιαρρυθμικά – αμωδαρόνη

**Συγγραφή  
κεφαλαίων  
σε βιβλία**

- Συντελεστής της 1<sup>ης</sup> ελληνικής έκδοσης του εγχειριδίου  
εκπαιδευτών ERC BLS/AED (Κυπριακό Συμβούλιο  
Αναζωογόνησης)

- Μέλος της συγγραφικής επιτροπής του εγχειριδίου ERC ILS  
- Συγγραφή του κεφαλαίου «Βασική και Εξειδικευμένη  
Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση» στο βιβλίο «Εντατική

Θεραπεία & Επείγουσα Ιατρική: Καρδιακή & Στεφανιαία  
Ανεπάρκεια»

- Συγγραφή του κεφαλαίου «Ηλεκτροπληξία» στο βιβλίο «Εσωτερική Παθολογία, 3<sup>η</sup> έκδοση» του Τομέα Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ

**Διοικητικές  
αρμοδιότητες**

- Τακτικό μέλος επιστημονικού συμβουλίου στο Σισμανόγλειο Γενικό Νοσοκομείο Αττικής
- Μέλος του διοικητικού Συμβουλίου της Ελληνικής Εταιρείας Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης
- Μέλος της επιτροπής ηθικής και δεοντολογίας της Ελληνικής Εταιρείας Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης
- Αντιπρόεδρος οργανωτικής επιτροπής 2<sup>ου</sup> Πανελληνίου Συνεδρίου Αναζωογόνησης και Αντιμετώπισης Επείγοντος Περιστατικού

**Εκπαιδευτικές  
δραστηριότητες**

- Συνεργάτης – Εκπαιδευτής του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση» Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
- Εκπαιδευτής στο «3<sup>ο</sup> μετεκπαιδευτικό νοσηλευτικό σεμινάριο κλινικών δεξιοτήτων και πειραματικής έρευνας»

- Εκπαιδευτής σεμιναρίων της Ελληνικής Εταιρείας

Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης

- Υπεύθυνος BLS/AED – ERC και εκπαιδευτής εκπαιδευτών
- Υπεύθυνος ACLS – ACEP και εκπαιδευτής εκπαιδευτών
- Υπεύθυνος ALS – ERC και εκπαιδευτής εκπαιδευτών
- Υπεύθυνος ILS – ERC (National Course Director)
- Εκπαιδευτής Ε.Υ.ΖΩΗ
- Εκπαιδευτής HAZMAT Life Support
- Εκπαιδευτής GIC – ERC
- Εκπαιδευτής GEMS
- Εκπαιδευτής ECG & Pharmacology – ΑΗΑ
- Εκπαιδευτής BLS – ΑΗΑ
- Εκπαιδευτής ACLS – ΑΗΑ
  
- Provider EPLS
- Provider ATLS

### **Βραβεύσεις**

**40<sup>ο</sup> ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο,**

14-17 Μαΐου 2014, Αθήνα

**1<sup>ο</sup> βραβείο** στον «διαγωνισμό ιατρικών γνώσεων»

### **Εθελοντισμός**

Συμμετοχή σε δύο ιατρικές αποστολές στην Αφρική (Ουγκάντα και Τανζανία)

Σεπτέμβριος 2010 (15 ημέρες), Οκτώβριος 2012 (15 ημέρες)

Συμμετοχή στο Πολυιατρείο των Γιατρών του Κόσμου, Αθήνα

## **Δεξιότητες**

### **Ξένες γλώσσες:**

- ❖ Αγγλικά  
Certificate of Proficiency in English (Cambridge)  
  
First Certificate in English (Cambridge)
  
- ❖ Γαλλικά  
DEL F A1-A4 (Γαλλικό Ινστιτούτο)

### **Χρήση ηλεκτρονικών υπολογιστών:**

- Κάτοχος διπλώματος ECDL

### **Κάτοχος διπλώματος οδήγησης**

## **Μέλος επιστημονικών εταιρειών**

- 1) Ελληνική Εταιρεία Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης
  
- 2) Ελληνική Εταιρεία Βιοϊατρικής Έρευνας και Ζώων  
Εργαστηρίου

## **Συνεχιζόμενη εκπαίδευση**

- Συμμετοχή σε 30 διαδικτυακές δραστηριότητες του  
Medscape Education (19 CME credits)
  
- Συμμετοχή σε επιστημονικά συνέδρια και εκπαιδευτικά  
σεμινάρια στην Ελλάδα και στο εξωτερικό



*Αφιερώνεται στο Μιχάλη Καρλή του Γεωργίου και της Σεβαστής, στον  
οποίο εύχομαι να εξελιχθεί σε έναν επιτυχημένο επιστήμονα σε όποιον  
τομέα εκείνος επιλέξει...*

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εκπόνηση διδακτορικής διατριβής αποτελεί κορυφαία στιγμή στη σταδιοδρομία ενός επιστήμονα. Η απόκτηση του ανώτατου ακαδημαϊκού τίτλου του διδάκτορα της Ιατρικής Σχολής αποτέλεσε για μένα πρόκληση και ταυτόχρονα όνειρο ζωής. Στην πορεία για την πραγμάτωση αυτού του δύσκολου στόχου είχα την τύχη και την τιμή να συνεργαστώ με αξιόλογους ανθρώπους τους οποίους θα ήθελα μέσα από αυτές τις γραμμές να ευχαριστήσω.

Ευχαριστώ θερμά το μέντορά μου Καθηγητή Θεόδωρο Ξάνθο ο οποίος είναι ο άνθρωπος που με ανέδειξε και μου έμαθε να σκέφτομαι ως ερευνητής. Η γνωριμία μου μαζί του ήταν καθοριστική για την επιστημονική μου σταδιοδρομία και αισθάνομαι μεγάλη τιμή που αποτελώ μέλος της ερευνητικής του ομάδας. Η συνεχής, ανιδιοτελής, ουσιαστική παρουσία του σε όλες τις φάσεις της διατριβής μου θα μείνει για πάντα χαραγμένη στη μνήμη μου.

Ιδιαίτερη μνεία επιθυμώ να κάνω στην Επίκουρη Καθηγήτρια Νικολέττα Ιακωβίδου για τη συνεχή υποστήριξη της κατά τη διάρκεια της διδακτορικής μου διατριβής αλλά και για την έμπρακτη εμπιστοσύνη της στο πρόσωπό μου.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στις Καθηγήτριες Ι. Σιαφάκα και Χ. Μπακούλα για τη στήριξη και την ουσιαστική συμβολή τους στην ολοκλήρωση της διατριβής μου.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θέλω να απευθύνω στο Δρα Απόστολο Παπαλόη, στο Δρα Παύλο Λελόβα και στη συνάδελφο Παναγιώτα Νιφοροπούλου για την ουσιαστική βοήθεια τους κατά τη διάρκεια των πειραμάτων.

Ευχαριστώ τους γονείς μου, Δώρα και Μιχάλη, για τη στήριξη που μου παρείχαν στα δύσκολα σχολικά χρόνια και στα χρόνια των προπτυχιακών σπουδών, υποβάλλοντας τους εαυτούς τους σε στερήσεις προκειμένου να μην λείπει τίποτα σε εμένα και στην αδερφή μου. Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον πατέρα μου, φυσικό Μιχάλη Καρλή που με τον δικό του τρόπο με έκανε να αγαπήσω τις θετικές επιστήμες.

Τέλος, οφείλω τεράστια ευγνωμοσύνη σε μια εξαιρετική δερματολόγο, τη σύζυγό μου Σεβαστή Αφαντενού, η οποία ήταν διαρκώς δίπλα μου όλα αυτά τα χρόνια. Η ολοκλήρωση της διδακτορικής διατριβής συμπίπτει με τον ερχομό στον κόσμο του γιου μας.

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η καρδιακή ανακοπή αποτελεί αναμφισβήτητα την πλέον επείγουσα κατάσταση κατά την οποία άμεσες παρεμβάσεις πρέπει να λάβουν χώρα ταχύτατα, ούτως ώστε το θύμα να επανέλθει στη ζωή. Αφορά δε όλους τους επαγγελματίες υγείας, ανεξαρτήτως ειδικότητας, αλλά και τους μη-επαγγελματίες υγείας πολίτες, δεδομένου ότι μπορεί να συμβεί είτε εντός είτε εκτός του νοσοκομείου.

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες είναι γεγονός ότι έχουν γίνει άλματα στη θεραπευτική αντιμετώπιση της καρδιακής ανακοπής με τη δημοσίευση κατευθυντήριων οδηγιών σε Ευρώπη και Αμερική, χρησιμοποιώντας δεδομένα από μελέτες είτε σε ζωικά μοντέλα είτε σε ανθρώπους. Είναι πλέον κοινώς αποδεκτό ότι οι υψηλής ποιότητας θωρακικές συμπίεσεις, ο έγκαιρος απινιδισμός εφόσον ενδείκνυται και η διόρθωση των αναστρέψιμων αιτιών της ανακοπής αυξάνουν τις πιθανότητες *επιβίωσης μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο με καλή νευρολογική έκβαση* για τα θύματα καρδιακής ανακοπής.

Εντούτοις υπάρχει διχογνωμία και κενό γνώσης στη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων στην έκβαση της ανακοπής. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήσαμε ένα χοίρειο μοντέλο κοιλιακής μαρμαρυγής προκειμένου να συγκρίνουμε την αμιωδαρόνη με ένα καινούριο αντιαρρυθμικό φάρμακο, το nifekalant. Η αμιωδαρόνη αποτελεί σήμερα φάρμακο εκλογής στην αντιμετώπιση της ανθεκτικής κοιλιακής μαρμαρυγής/άσφυγμης κοιλιακής ταχυκαρδίας, χωρίς όμως να υπάρχει τεκμηρίωση ως προς το όφελος σε σχέση με την επιβίωση. Το nifekalant αποτελεί ένα φάρμακο που έχει παρόμοιες ενδείξεις με την αμιωδαρόνη στην καρδιακή ανακοπή και χρησιμοποιείται αντί αυτής στις Ασιατικές χώρες (Ιαπωνία, Κίνα).

Αποτελεί την πρώτη Ευρωπαϊκή μελέτη πάνω στο nifekalant και το γεγονός ότι ήδη τα δημοσιευμένα αποτελέσματα της συμπεριλήφθηκαν στις νέες κατευθυντήριες οδηγίες του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου Αναζωογόνησης (ERC Guidelines 2015) υποδηλώνει τη σημασία της και την ανάγκη για συνέχιση της έρευνας στο συγκεκριμένο πεδίο.

# **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## 1. Εισαγωγή

Η αιφνίδια και απρόβλεπτη διακοπή της αναπνευστικής και καρδιακής λειτουργίας, γνωστή με τον όρο καρδιακή ανακοπή, αποτελεί μείζον ιατρικό πρόβλημα παγκοσμίως με σαφείς κοινωνικο-οικονομικές προεκτάσεις [1]. Είναι διαπιστωμένο, με βάση επιδημιολογικές μελέτες, ότι η στεφανιαία νόσος αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου τόσο στον ανεπτυγμένο όσο και στον λεγόμενο αναπτυσσόμενο κόσμο [2]. Υπολογίζεται ότι η αιφνίδια καρδιακή ανακοπή ευθύνεται για πάνω από το 60% των θανάτων από στεφανιαία νόσο στους ενήλικες [3]. Οι ηλεκτροκαρδιογραφικοί ρυθμοί που παρατηρούνται κατά την καρδιακή ανακοπή διαχωρίζονται σε δύο ομάδες: α) απινιδώσιμοι ρυθμοί (κοιλιακή μαρμαρυγή/άσφυγμη κοιλιακή ταχυκαρδία) και β) μη απινιδώσιμοι ρυθμοί (ασυστολία/άσφυγμη ηλεκτρική δραστηριότητα) [4]. Σύμφωνα με επιδημιολογικά δεδομένα η ετήσια επίπτωση της εξωνοσοκομειακής καρδιακής ανακοπής στην Ευρώπη ανέρχεται σε 38 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού για όλους τους ρυθμούς ανακοπής [5]. Με βάση την αρχική ανάλυση ρυθμού ένα ποσοστό 25-30% των θυμάτων εξωνοσοκομειακής ανακοπής έχουν κοιλιακή μαρμαρυγή ως αρχικό ρυθμό ανακοπής [6]. Πιθανότατα πολύ περισσότερα θύματα ανακοπής έχουν κοιλιακή μαρμαρυγή ή κοιλιακή ταχυκαρδία τη στιγμή της κατάρρευσης, αλλά μέχρι να πραγματοποιηθεί η πρώτη καταγραφή ηλεκτροκαρδιογραφήματος από τους διασώστες, ο ρυθμός έχει εκφυλισθεί σε ασυστολία [7, 8]. Στις περιπτώσεις που έχουμε άμεση καταγραφή του ρυθμού, ιδιαίτερα όταν υπάρχει στο χώρο αυτόματος εξωτερικός απινιδιστής, το ποσοστό των θυμάτων που βρίσκονται σε κοιλιακή μαρμαρυγή μπορεί να είναι της τάξης του 59% έως 65% [9, 10]. Η επιβίωση ως την έξοδο από το νοσοκομείο για τα θύματα εξωνοσοκομειακής ανακοπής υπολογίζεται σε 21,2% όταν ο αρχικός ρυθμός είναι κοιλιακή μαρμαρυγή και σε 10,7% συνολικά για όλους τους ρυθμούς [5, 11].

Η επιτυχής αναζωογόνηση, δηλαδή η ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας, ενός θύματος καρδιακής ανακοπής δεν εξασφαλίζει την μακροπρόθεσμη επιβίωση του και την μετέπειτα ποιότητα ζωής. Υπολογίζεται ότι το 80% περίπου των ασθενών που επιβιώνουν αρχικά από καρδιακή ανακοπή παραμένουν σε κώμα για ποικίλο χρονικό διάστημα. Από αυτούς, περίπου το 40% παραμένει σε φυτική κατάσταση και το 80% καταλήγει σε 1 έτος. Η πλήρης αποκατάσταση της εγκεφαλικής λειτουργίας είναι σπάνια. Ακόμα και σε επιλεγμένους ασθενείς με αρχικό ρυθμό κοιλιακή μαρμαρυγή στους οποίους το χρονικό διάστημα μέχρι την εφαρμογή καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης δεν υπερέβαινε τα 15 λεπτά, η θνητότητα στους 6 μήνες κυμαινόταν μεταξύ 40-55% [12]. Ο όρος «σύνδρομο μετά από καρδιακή ανακοπή» χρησιμοποιείται για να περιγράψει καταστάσεις όπως η εγκεφαλική βλάβη, η μυοκαρδιακή δυσλειτουργία και η συστηματική αντίδραση ισχαιμίας/επαναιμάτωσης που παρατηρούνται συχνά μετά από επιτυχή αναζωογόνηση θυμάτων καρδιακής ανακοπής και ευθύνεται για την κακή έκβαση των ασθενών αυτών [13].

Η πολύ υψηλή θνητότητα αλλά και η νοσηρότητα που συνοδεύει την καρδιακή ανακοπή καθιστά επιβεβλημένη τη συνεχή έρευνα στο εξελισσόμενο αυτό πεδίο της ιατρικής επιστήμης. Σήμερα, είναι γενικότερα αποδεκτό ότι αν θέλουμε να βελτιώσουμε τόσο τα βραχυπρόθεσμα (ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας), όσο και τα μεσο-μακροπρόθεσμα (επιβίωση ως την έξοδο από το νοσοκομείο, πλήρης ανάκτηση της νευρολογικής λειτουργίας) αποτελέσματα σε θύματα καρδιακής ανακοπής, θα πρέπει να ενθαρρύνουμε την εφαρμογή διαφόρων ερευνητικών πρωτοκόλλων στον τομέα ανακοπή/αναζωογόνηση. Ακρογωνιαίο λίθο στην έρευνα στον τομέα αυτό, αποτελεί η βασική έρευνα, δηλαδή η έρευνα σε ζωικά πρότυπα, που σκοπό έχουν να εξομοιώσουν πλήρως την κατάσταση της καρδιακής ανακοπής και να δώσουν απάντηση σε κάποιο μηχανιστικό ερώτημα [14]. Με βάση τα παραπάνω, το

παρόν ερευνητικό πρωτόκολλο έχει σκοπό να μελετήσει την επίδραση της ενδοφλέβιας χορήγησης του αντιαρρυθμικού παράγοντα nifekalant σε χοίρειο μοντέλο καρδιακής ανακοπής επαγόμενης από κοιλιακή μαρμαρυγή καθώς και να συγκρίνει την αποτελεσματικότητά του σε σχέση με την αμιωδαρόνη που αποτελεί μέχρι σήμερα το αντιαρρυθμικό εκλογής σε καρδιακή ανακοπή από κοιλιακή μαρμαρυγή. Η ερευνητική υπόθεση είναι ότι το nifekalant, λόγω της εκλεκτικής δράσης του στους διαύλους  $K^+$  στην καρδιά και στον εγκέφαλο, μπορεί να αυξάνει τα ποσοστά ανάκτησης της αυτόματης κυκλοφορίας και να βελτιώνει την νευρολογική έκβαση και επιβίωση στις 48 ώρες, αποτελώντας ένα ασφαλές και αποτελεσματικό φάρμακο στη θεραπεία της καρδιακής ανακοπής από κοιλιακή μαρμαρυγή.

Το συγκεκριμένο πειραματικό μοντέλο προσομοιώνει περιστατικό καρδιακής ανακοπής επαγόμενης από κοιλιακή μαρμαρυγή στο οποίο εξειδικευμένη καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση ξεκινά μετά από παρέλευση 8 λεπτών. Ο χρόνος αυτός αντιπροσωπεύει τον ελάχιστο χρόνο που μεσολαβεί από την κλήση μέχρι την άφιξη εξειδικευμένου προσωπικού παροχής ιατρικής βοήθειας σε θύμα καρδιακής ανακοπής που συμβαίνει εκτός νοσοκομείου, στις περισσότερες «δυτικές χώρες» [10]. Η επιλογή του χοίρου ως ζωικού προτύπου, ανάμεσα σε διάφορα άλλα είδη ζώων που επίσης έχουν χρησιμοποιηθεί στην έρευνα της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης, σχετίζεται με το γεγονός ότι ο χοίρος προσομοιάζει στον άνθρωπο ως προς την ανατομία της καρδιάς, την τοπογραφία των στεφανιαίων αγγείων, τη λειτουργία των κοιλιών, την ιστολογική δομή του μυοκαρδίου και τον τρόπο ανάπτυξης του καρδιαγγειακού συστήματος [15-18]. Επιπρόσθετα, μετά από πρόκληση ισχαιμίας, η βιοχημική και μεταβολική ανταπόκριση του μυοκαρδίου του χοίρου είναι παρόμοια με εκείνη του ανθρώπου [19, 20].

## **2. Καρδιακή ανακοπή και καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση**

### **2.1 Ιστορική αναδρομή**

Η καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση (ΚΑΑ) είναι τόσο παλιά όσο και ο άνθρωπος. Οι πρώτες ιστορικές αναφορές χρονολογούνται από την εποχή της Αρχαίας Αιγύπτου (3100 π.Χ.). Ο αερισμός στόμα με στόμα εφαρμοζόταν από την αρχαιότητα, εντούτοις η αξία του στην ΚΑΑ αποδείχτηκε μόλις το 1958. Η αποτελεσματικότητα των θωρακικών συμπίεσεων αποδείχτηκαν το 1960, ενώ ο απινιδισμός εφαρμόστηκε με επιτυχία σε θύματα καρδιακής ανακοπής τη δεκαετία του 1950 [21].

Τις τελευταίες δεκαετίες σημειώθηκαν σημαντικά βήματα ως προς τη συστηματοποίηση της γνώσης και την εκπαίδευση στην ΚΑΑ, με χρήση συγκεκριμένων αλγορίθμων. Το 1973 η Αμερικανική Καρδιολογική Ένωση και ο Αμερικανικός Ερυθρός Σταυρός οργάνωσαν επιμορφωτικά προγράμματα για το υγειονομικό και μη προσωπικό πάνω στη Βασική Υποστήριξη της Ζωής. Σύντομα η εκπαίδευση επεκτάθηκε σε ένα ευρύτερο κοινό παγκοσμίως. Έτσι στις αρχές της δεκαετίας του 1990 αναπτύχθηκε η περίφημη «Αλυσίδα της Επιβίωσης» με στόχο τη δημιουργία μιας ενιαίας θεραπευτικής προσέγγιση στο θύμα καρδιακής ανακοπής [22].



Από το 2000 και έπειτα η Αμερικανική Καρδιολογική Ένωση (ΑΗΑ) και το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Αναζωογόνησης (ERC) δημοσιεύουν ανά 5ετία κατευθυντήριες οδηγίες για την Αναζωογόνηση, βασισμένες σε δεδομένα από κλινικές μελέτες αλλά και αξιοποιώντας αποτελέσματα προερχόμενα από πειραματικά μοντέλα βασικής έρευνας. Στις μέρες μας οι παραπάνω βασικές αρχές του ελέγχου του αεραγωγού, του αερισμού μέσω του εκπνεόμενου αέρα του ανανήπτη, των θωρακικών συμπίεσεων και του απινιδισμού αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο του πρωτοκόλλου της ΚΑΑ [4].

## 2.2 Στεφανιαία νόσος

Είναι ευρέως γνωστό ότι η στεφανιαία νόσος αποτελεί το συχνότερο αίτιο καρδιακής ανακοπής παγκοσμίως [2, 3]. Με τον όρο στεφανιαία νόσος (ΣΝ) αναφερόμαστε στην αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αγγείων. Η κατάσταση αυτή κάτω από ορισμένες συνθήκες μπορεί να προκαλέσει ισχαιμία του μυοκαρδίου, δηλαδή ανεπαρκή αιμάτωση και επομένως ανεπαρκή παροχή οξυγόνου στο μυοκάρδιο.

Η ΣΝ έχει το μεγαλύτερο ποσοστό θανάτων και αναπηρίας αλλά και το μεγαλύτερο κόστος σε νοσήλια από κάθε άλλη ασθένεια στον ανεπτυγμένο κόσμο. Η πλούσια σε λιπίδια διαίτα, το κάπνισμα, ο καθιστικός τρόπος ζωής, η παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 αποτελούν ισχυρούς παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ΣΝ. Στις Ηνωμένες Πολιτείες και στην Δυτική Ευρώπη η νόσος προσβάλλει συχνότερα τις φτωχές κοινωνικές ομάδες αφού οι πλουσιότερες ομάδες του πληθυσμού τείνουν να υιοθετήσουν έναν πιο υγιεινό τρόπο διαβίωσης, ενώ η πρωτογενής πρόληψη έχει οδηγήσει στην καθυστέρηση εμφάνισης της νόσου κατά την πορεία της ζωής. Στον αναπτυσσόμενο κόσμο η αστικοποίηση του τρόπου ζωής κατά τις τελευταίες δεκαετίες έχει οδηγήσει στη γρήγορη εξάπλωση της ΣΝ [23, 24].

Η στεφανιαία κυκλοφορία καθορίζεται με βάση τις ανάγκες του μυοκαρδίου για οξυγόνο. Το δίκτυο των στεφανιαίων αγγείων έχει την ικανότητα να μεταβάλλει την αντίστασή του και επομένως την αιματική ροή αντίστοιχα με τις ανάγκες αυτές. Φυσιολογικά τα στεφανιαία αγγεία έχουν χαρακτηριστικά μεγάλη διατασιμότητα. Για παράδειγμα οι μεταβολές στις ανάγκες του μυοκαρδίου για οξυγόνο που παρατηρούνται κατά την άσκηση ή το συγκινησιακό stress επηρεάζουν την

αντίσταση των στεφανιαίων αγγείων και με αυτό τον τρόπο προωθείται η παροχή οξυγόνου προς το μυοκάρδιο (μεταβολική ρύθμιση). Επίσης τα στεφανιαία αγγεία «παρακολουθούν» τις αυξομειώσεις της αρτηριακής πίεσης με σκοπό να διατηρείται ικανοποιητική αιματική ροή με βάση τις ανάγκες του μυοκαρδίου (αυτορρυθμισμό).

Η στένωση του αυλού των στεφανιαίων αρτηριών που προκαλείται από την αθηροσκλήρωση εμποδίζει την ικανοποιητική πλήρωσή τους όταν οι απαιτήσεις για οξυγόνο είναι αυξημένες, όπως συμβαίνει κατά την σωματική άσκηση ή σε καταστάσεις stress. Η στεφανιαία αιματική ροή μπορεί επίσης να περιοριστεί εξαιτίας σπασμού των αγγείων, παρουσίας ενδοαυλικού θρόμβου και σπανιότερα εξαιτίας εμβολής. Ισχαιμία του μυοκαρδίου μπορεί επίσης να εμφανισθεί όταν υπάρχουν χαρακτηριστικά μεγάλες απαιτήσεις για οξυγόνο και η αιματική ροή προς τα στεφανιαία αγγεία είναι περιορισμένη, όπως συμβαίνει σε σοβαρή υπερτροφία της αριστερής κοιλίας λόγω αορτικής στένωσης. Η τελευταία συνοδεύεται από στηθάγχη που είναι δύσκολο να διακριθεί από τη στηθάγχη που οφείλεται σε αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων. Η περιορισμένη ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου από το αίμα που παρατηρείται στην βαριά αναιμία ή στην δηλητηρίαση από μονοξείδιο του άνθρακα (CO) σπάνια προκαλεί από μόνη της ισχαιμία του μυοκαρδίου αλλά μπορεί να ελαττώσει τον ουδό εμφάνισης ισχαιμίας σε ασθενείς που έχουν μέτρια απόφραξη των στεφανιαίων αγγείων. Συχνά μπορεί να συνυπάρχουν δύο ή περισσότερα αίτια ισχαιμίας, όπως αύξηση των αναγκών σε οξυγόνο λόγω υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας υπερτασικής αιτιολογίας και ελάττωση της παροχής οξυγόνου λόγω αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων και αναιμίας [25, 26].

Οι επικαρδιακές στεφανιαίες αρτηρίες αποτελούν τη συχνότερη θέση αθηροσκληρωτικής νόσου. Οι μείζονες παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρωση (υψηλή LDL χοληστερόλη, χαμηλή HDL, κάπνισμα, υπέρταση και σακχαρώδης

διαβήτη) διαταράσσουν τη φυσιολογική λειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου. Αυτό συνεπάγεται ακατάλληλη σύσπαση του αγγείου, σχηματισμό ενδοαυλικού θρόμβου και δυσμενή αλληλεπίδραση με τα μακροφάγα του αίματος και τα αιμοπετάλια. Η κατάσταση αυτή οδηγεί σε εναπόθεση λιπιδίων, λείων μυικών κυττάρων, ινοβλαστών και διακυτταρικού υλικού (αθηρωματικές πλάκες) σε διάφορα τμήματα του δικτύου των επικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών, γεγονός που προκαλεί σταδιακή μείωση της εσωτερικής διαμέτρου τους. Όταν η στένωση είναι της τάξης του 75% της φυσιολογικής διαμέτρου του αγγείου, η αιματική ροή δεν μπορεί να αυξηθεί σε ικανοποιητικά επίπεδα όταν οι απαιτήσεις του μυοκαρδίου είναι αυξημένες. Αν η ενδοαυλική στένωση ανέλθει σε επίπεδα  $\geq 80\%$ , τότε η αιματική ροή καθίσταται ανεπαρκής ακόμα και στην ηρεμία, με αποτέλεσμα περαιτέρω στένωση του αυλού, ακόμα και μικρού βαθμού, να προκαλεί δραματική μείωση της στεφανιαίας κυκλοφορίας και ως εκ τούτου ισχαιμία του μυοκαρδίου.

Η στένωση των στεφανιαίων αρτηριών οφείλεται συχνότερα σε σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας, η οποία υπόκειται σε ρήξη, διάβρωση, αιμορραγία και θρόμβωση. Κάθε μία από αυτές τις επιπλοκές μπορεί να επιδεινώσει την απόφραξη, να μειώσει τη στεφανιαία αιματική ροή και να προκαλέσει κλινικές εκδηλώσεις ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Η θέση της απόφραξης καθορίζει την έκταση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας και τη σοβαρότητα των κλινικών εκδηλώσεων. Συνεπώς, σοβαρές αποφράξεις αγγείων όπως του στελέχους της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας ή του πρόσθιου κατιόντος κλάδου είναι ιδιαίτερα επικίνδυνες. Οι σοβαρές στενώσεις των στεφανιαίων που προκαλούν ισχαιμία του μυοκαρδίου συνοδεύονται συχνά από την ανάπτυξη παράπλευρου δικτύου αγγείων, ιδιαίτερα όταν η στένωση αναπτύσσεται σταδιακά. Τα αγγεία αυτά έχουν την ικανότητα να διατηρούν



ικανοποιητική αιματική ροή στην ηρεμία αλλά όχι όταν οι απαιτήσεις του μυοκαρδίου είναι αυξημένες.

Όταν η στένωση του αυλού μιας στεφανιαίας αρτηρίας υπερβαίνει το 70% της διαμέτρου του αγγείου, παρατηρείται διαστολή των αγγείων περιφερικά της στένωσης έτσι ώστε να μειωθούν οι αντιστάσεις και να διατηρηθεί ικανοποιητική αιματική ροή. Τα αγγεία περιφερικά της στένωσης έχουν ένα μέγιστο όριο διαστολής πέρα από το οποίο γίνεται έκδηλη η ισχαιμία του μυοκαρδίου, είτε κλινικά ως στηθάγχη, είτε ηλεκτροκαρδιογραφικά ως κατάσπαση του διαστήματος ST. Καταστάσεις που ευοδώνουν την εμφάνιση ισχαιμίας είναι η έντονη σωματική άσκηση, το συγκινησιακό stress και η ταχυκαρδία. Οι μεταβολές της διαμέτρου του αυλού της στενωμένης στεφανιαίας αρτηρίας λόγω φυσιολογικής αγγειοσύσπασης, απώλειας του ελέγχου της διαστολής, παθολογικού σπασμού (στηθάγχη Prinzmetal) ή συσσώρευσης αιμοπεταλίων, μπορούν επίσης να διαταράξουν την «λεπτή» ισορροπία μεταξύ παροχής οξυγόνου και απαιτήσεων σε οξυγόνο και επομένως να προκαλέσουν ισχαιμία του μυοκαρδίου.

Κατά τη διάρκεια των επεισοδίων ανεπαρκούς αιμάτωσης στα πλαίσια της αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων, παρατηρείται πτώση της τάσης του οξυγόνου στον μυοκαρδιακό ιστό, γεγονός που οδηγεί σε διαταραχή της μηχανικής, βιοχημικής και ηλεκτρικής λειτουργίας του μυοκαρδίου. Η απότομη εμφάνιση σημαντικής ισχαιμίας, όπως συμβαίνει σε πλήρη απόφραξη στεφανιαίας αρτηρίας, συνοδεύεται από άμεση απώλεια της φυσιολογικής συστολικής και διαστολικής ικανότητας του μυοκαρδίου. Η ισχαιμία μεγάλου τμήματος του τοιχώματος προκαλεί ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας και σε περίπτωση που εμπλέκονται οι θηλοειδείς μύες εμφανίζεται επιπλέον, ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας. Όταν η ισχαιμία έχει παροδικό χαρακτήρα εμφανίζεται στηθάγχη, ενώ όταν είναι παρατεταμένη οδηγεί σε νέκρωση

του μυοκαρδίου με την κλινική εικόνα του οξέος εμφράγματος. Η αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αγγείων αποτελεί εστιακή διεργασία που συνήθως δεν προκαλεί καθολική ισχαιμία. Οι τοπικές διαταραχές της συσταλτικότητας των κοιλιών προκαλούν τμηματική ακινησία του τοιχώματος η οποία μπορεί να ελαττώσει σημαντικά τη λειτουργικότητα του μυοκαρδίου ως αντλίας.

Ευρύ φάσμα ανωμαλιών στον μεταβολισμό, τη λειτουργία και τη δομή των κυττάρων συνοδεύει τις μηχανικές διαταραχές που παρατηρούνται κατά την ισχαιμία. Το φυσιολογικό μυοκαρδιακό κύτταρο μεταβολίζει τα λιπαρά οξέα και τη γλυκόζη σε διοξείδιο του άνθρακα και νερό. Λόγω της απουσίας οξυγόνου τα λιπαρά οξέα δεν οξειδώνονται και η γλυκόζη διασπάται σε γαλακτικό οξύ με αποτέλεσμα το pH εντός των κυττάρων να γίνεται οξεωτικό και οι αποθήκες προϊόντων υψηλού ενεργειακού φορτίου (ATP) να αδειάζουν. Η βλάβη στη λειτουργικότητα της κυτταρικής μεμβράνης οδηγεί σε απώλεια καλίου και πρόσληψη νατρίου από τα μυοκαρδιακά κύτταρα. Η σοβαρότητα και η διάρκεια της διαταραχής στην ισορροπία παροχής και αναγκών οξυγόνου καθορίζουν αν η βλάβη είναι αναστρέψιμη ( $\leq 20$  λεπτά σε απουσία παράπλευρου δικτύου) ή μόνιμη με αποτέλεσμα τη νέκρωση του μυοκαρδίου ( $> 20$  λεπτά).

Η ισχαιμία προκαλεί επίσης χαρακτηριστικές μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) όπως διαταραχές επαναπόλωσης, του τύπου της αναστροφής του κύματος T, ενώ σε σοβαρότερες περιπτώσεις παρατηρείται μετατόπιση του διαστήματος ST. Η κατάσπαση του ST συχνά παριστά υπενδοκάρδια ισχαιμία, ενώ η ανάσπαση του ST παρατηρείται σε σοβαρή διατοιχωματική ισχαιμία. Μία άλλη σημαντική επίπτωση της ισχαιμίας είναι η ηλεκτρική αστάθεια που μπορεί να προκαλέσει κοιλιακή ταχυκαρδία ή κοιλιακή μαρμαρυγή. Οι περισσότεροι

αιφνίδιοι θάνατοι σε ασθενείς με ΣΝ οφείλονται σε κοιλιακές ταχυαρρυθμίες που επάγονται από την ισχαιμία.

Νεκροτομικές μελέτες έχουν δείξει ότι η αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αγγείων αρχίζει να αναπτύσσεται συχνά πριν από την ηλικία των 20 και είναι συνήθης σε ασυμπτωματικούς ενήλικες. Η δοκιμασία κόπωσης σε ασυμπτωματικά άτομα μπορεί να αναδείξει στοιχεία σιωπηλής ισχαιμίας του μυοκαρδίου, όπως π.χ. ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές κατά την άσκηση που δεν συνοδεύονται από στηθάγχη. Η στεφανιογραφία στα παραπάνω άτομα μπορεί να αποκαλύψει στένωση των στεφανιαίων αρτηριών. Νεκροτομικές μελέτες σε ασθενείς με τέτοιες βλάβες, χωρίς ιστορικό κλινικών εκδηλώσεων ισχαιμίας, συχνά αποκαλύπτουν ουλές στο μυοκαρδιακό τοίχωμα που οφείλονται σε έμφραγμα του μυοκαρδίου στις περιοχές που αρδεύονται από τις πάσχουσες στεφανιαίες αρτηρίες. Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες, περίπου το 25% των ασθενών που επιβιώνουν μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου δεν αναζητούν ιατρική βοήθεια και τα άτομα αυτά έχουν την ίδια δυσμενή πρόγνωση με εκείνα που προσέρχονται στο νοσοκομείο. Ο αιφνίδιος θάνατος αποτελεί συχνή εκδήλωση της ΣΝ. Οι ασθενείς με ΣΝ μπορεί επίσης να παρουσιάσουν μεγαλοκαρδία και καρδιακή ανεπάρκεια που οφείλεται σε ισχαιμική βλάβη του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας χωρίς ιστορικό κλινικών εκδηλώσεων ισχαιμίας. Η κατάσταση αυτή είναι γνωστή ως ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια. Σε αντιδιαστολή με την ασυμπτωματική φάση της ΣΝ, η συμπτωματική φάση συνοδεύεται από το χαρακτηριστικό προκάρδιο άλγος που κατά περίπτωση αντιστοιχεί σε στηθάγχη ή σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ένας ασθενής που εισέρχεται στη συμπτωματική φάση μπορεί να παρουσιάσει σταθερή ή εξελισσόμενη πορεία, να επανέλθει στην ασυμπτωματική φάση ή να πεθάνει αιφνιδίως [25].

### 2.3 Φάρμακα

Τα φάρμακα στην καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση έχουν επικουρικό ρόλο και μέχρι σήμερα δεν έχει αποδειχθεί όφελος ως προς την επιβίωση μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο. Παρ' όλα αυτά η χρήση τους συστήνεται στις κατευθυντήριες οδηγίες διότι αυξάνουν τα ποσοστά ανάκτησης αυτόματης κυκλοφορίας (ROSC) στα θύματα καρδιακής ανακοπής. Με βάση τις πρόσφατα δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου Αναζωογόνησης (ERC) δύο φαρμακευτικοί παράγοντες έχουν θέση στην αναζωογόνηση: η αδρεναλίνη και η αμιωδαρόνη. Η πρώτη χορηγείται άμεσα (σε δόση 1mg) όταν υπάρξει φλεβική πρόσβαση στους μη-απινιδώσιμους ρυθμούς (ασυστολία/άσφυγμη ηλεκτρική δραστηριότητα) και στη συνέχεια κάθε 3-5 λεπτά μέχρι να επιτευχθεί ROSC, ενώ στους απινιδώσιμους ρυθμούς (κοιλιακή μαρμαρυγή/άσφυγμη κοιλιακή ταχυκαρδία) ενδείκνυται μετά τον 3<sup>ο</sup> απινιδισμό και ακολούθως κάθε 3-5 λεπτά. Η δεύτερη έχει θέση μόνο στους απινιδώσιμους ρυθμούς μετά τον 3<sup>ο</sup> απινιδισμό σε δόση 300mg, ενώ μια δεύτερη δόση 150mg μπορεί να χορηγηθεί μετά τον 5<sup>ο</sup> απινιδισμό [27].

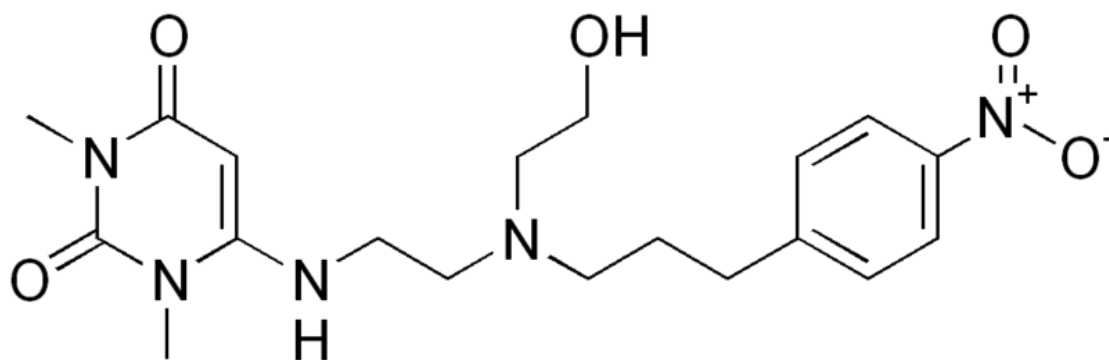
Η αδρεναλίνη αποτελεί ισχυρό αγωνιστή των α και β αδρενεργικών υποδοχέων. Όταν χρησιμοποιείται σε υψηλές δόσεις, όπως στην καρδιακή ανακοπή, η επιθυμητή αύξηση των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων διαμεσολαβείται από την α1 δράση της. Συνεπώς η σημαντική περιφερική αγγειοσύσπαση προκαλεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Στην καρδιά κυριαρχεί η θετική ινότροπη και χρονότροπη β1 δράση της, που οδηγεί σε αύξηση της ισχύος και της συχνότητας της μυοκαρδιακής συστολής. Αν και η δράση αυτή έχει θετική επίδραση στην αρτηριακή πίεση, ωστόσο αυξάνει τις ανάγκες του μυοκαρδίου για οξυγόνο, κάτι το οποίο δεν είναι επιθυμητό σε ένα μυοκάρδιο που ήδη ισχαιμεί [28]. Συμπερασματικά, η

αδρεναλίνη παραμένει το αγγειοσυσπαστικό εκλογής στην καρδιακή ανακοπή λόγω της επακόλουθης αύξησης της μέσης πίεσης και κατ' επέκταση της πίεσης πλήρωσης των στεφανιαίων (CPP), που οδηγεί σε βελτίωση της άρδευσης του μυοκαρδίου και αύξηση της πιθανότητας ανάκτησης αυτόματης κυκλοφορίας.

Η αμιωδαρόνη διαθέτει ένα ευρύτατο φάσμα ηλεκτροφυσιολογικών ιδιοτήτων, το οποίο δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Κατηγοριοποιείται ως τάξης III αντιαρρυθμικό και προκαλεί αύξηση της ανερέθιστης περιόδου του μυοκαρδίου. Παρ' όλα αυτά διαθέτει και άλλες ιδιότητες, αφού αναστέλλει τους διαύλους νατρίου (τάξη IA), είναι ασθενής μη εκλεκτικός αναστολέας των β-υποδοχέων (τάξη II), καθώς και των διαύλων ασβεστίου (τάξη IV). Μέσω αυτών των δράσεων η αμιωδαρόνη θεωρητικά προλαμβάνει την εμφάνιση θανατηφόρων κοιλιακών αρρυθμιών [29]. Το 2000 η αμιωδαρόνη αντικατέστησε τη λιδοκαΐνη στις κατευθυντήριες οδηγίες της αναζωογόνησης με βάση τα αποτελέσματα δύο τυχαιοποιημένων μελετών που έδειξαν υπεροχή ως προς τη ROSC και την επιβίωση μέχρι την είσοδο στο νοσοκομείο σε θύματα εξωνοσοκομειακής ανακοπής [30, 31]. Μέχρι σήμερα ωστόσο η αποτελεσματικότητα της ως προς την μακροπρόθεσμη επιβίωση δεν έχει αποδειχθεί.

### 3. Βιβλιογραφική ανασκόπηση

Το nifekalant hydrochloride, παλαιότερα γνωστό ως MS-551, είναι αντιαρρυθμικό τάξης III κατά Vaughan Williams με χημική δομή πυριμιδινεδιόνης [32].



Το φάρμακο αυτό έχει πάρει έγκριση στην Ιαπωνία για την αντιμετώπιση των κοιλιακών ταχυαρρυθμιών (κοιλιακή ταχυκαρδία/κοιλιακή μαρμαρυγή). Μέχρι σήμερα δεν διατίθεται σε καμία ευρωπαϊκή χώρα ή στις ΗΠΑ. Το nifekalant θεωρείται αμιγώς τάξης III αντιαρρυθμικό διότι δρα ως εκλεκτικός αναστολέας των διαύλων  $K^+$ , προκαλώντας χαρακτηριστικά αναστολή της ταχείας φάσης του αναπολωτικού ρεύματος καλίου ( $I_{Kr}$ ). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την παράταση του δυναμικού ενέργειας και της ανερέθιστης περιόδου του μυοκαρδίου γεγονός που καταστέλλει και προλαμβάνει τις απειλητικές για τη ζωή κοιλιακές ταχυαρρυθμίες [33, 34]. Υπάρχουν αναφορές που υποστηρίζουν ότι το nifekalant υπερέχει σε θεωρητικό επίπεδο ως προς τις φαρμακολογικές του ιδιότητες ως αντιαρρυθμικό τάξης III σε σύγκριση με την αμιωδαρόνη. Συγκεκριμένα έχει ταχεία δράση και μικρό χρόνο ημίσειας ζωής, είναι εύκολα διαλυτό και προσφέρεται για ενδοφλέβια χρήση, δεν έχει αρνητική ινότροπο δράση στο μυοκάρδιο και επιδρά ευνοϊκά στην αποτελεσματικότητα των απινιδισμών σε περιπτώσεις κοιλιακής ταχυκαρδίας/κοιλιακής μαρμαρυγής. Ως βασικό μειονέκτημα σε σύγκριση με την

αμιοδαρόνη θεωρείται η σημαντική επιμήκυνση του διαστήματος QT που προδιαθέτει σε ταχυαρρυθμία τύπου torsades de pointes [35].

Μέχρι σήμερα υπάρχουν ελάχιστες δημοσιευμένες μελέτες σχετικά με τη χρήση του nifekalant τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζωικά μοντέλα ανακοπής. Αξίζει να σημειωθεί ότι προς το παρόν δεν υπάρχει καμία ευρωπαϊκή ή αμερικάνικη μελέτη πάνω στο νέο αυτό φάρμακο. Οι πρώτες βιβλιογραφικές αναφορές πάνω στο nifekalant αφορούσαν στη χρήση του σε ασθενείς που ανέπτυξαν κοιλιακές ταχυαρρυθμίες στα πλαίσια οξέος στεφανιαίου συνδρόμου [36-38]. Οι *Amino και συνεργάτες* το 2003, δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μελέτης όπου 32 ασθενείς που εμφάνισαν ανθεκτική άσφυγμη κοιλιακή ταχυκαρδία/κοιλιακή μαρμαρυγή (μη ανταπόκριση στη χορήγηση απινιδισμού, επινεφρίνης, λιδοκαΐνης) έλαβαν είτε λιδοκαΐνη είτε nifekalant σε bolus δόση και στη συνέχεια σε δόση συντήρησης. Τα αποτελέσματα ήταν ευνοϊκά για το nifekalant τόσο ως προς την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας όσο και ως προς την επιβίωση [39]. Δύο χρόνια αργότερα οι *Igarashi και συνεργάτες* μελέτησαν την επίδραση του nifekalant σε σύγκριση με την λιδοκαΐνη σε 22 ασθενείς με εξωνοσοκομειακή ανακοπή από κοιλιακή μαρμαρυγή. Η ομάδα του nifekalant υπερείχε ως προς την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας αλλά δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ως προς τη μακροπρόθεσμη επιβίωση [40]. Ακολούθησαν και άλλες μελέτες από ομάδες Ιαπόνων επιστημόνων σχετικά με την αποτελεσματικότητα του nifekalant σε σύγκριση με την λιδοκαΐνη στη θεραπεία της ανθεκτικής κοιλιακής μαρμαρυγής που ανέδειξαν υπεροχή του nifekalant ως προς την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας και την βραχυπρόθεσμη επιβίωση [41, 42]. Το 2010 δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της πολυκεντρικής μελέτης J-PULSE η οποία κατέγραψε υψηλά ποσοστά ανάκτησης της αυτόματης κυκλοφορίας και επιβίωσης

μέχρι την είσοδο στο νοσοκομείο, από τη χορήγηση nifekalant σε ανθεκτική κοιλιακή μαρμαρυγή σε θύματα εξωνοσοκομειακής ανακοπής [43].

Σύμφωνα με τις Κατευθυντήριες Οδηγίες της Διεθνούς Επιτροπής για την Αναζωογόνηση (ILCOR), τις οποίες έχει υιοθετήσει και το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Αναζωογόνησης (ERC), ήδη από το 2005, η λιδοκαΐνη έχει θέση στην θεραπεία της ανθεκτικής άσφυγμης κοιλιακής ταχυκαρδίας/κοιλιακής μαρμαρυγής μόνο σε περίπτωση που δεν είναι διαθέσιμη η αμιωδαρόνη [4, 44]. Σύμφωνα με την ίδια οδηγία η αμιωδαρόνη πρέπει να είναι διαθέσιμη σε όλες τις περιπτώσεις καρδιακής ανακοπής τόσο ενδονοσοκομειακά όσο και στα ασθενοφόρα που αντιμετωπίζουν θύματα ανακοπής εκτός νοσοκομείου [44]. Με βάση τα παραπάνω έχει μεγάλο ενδιαφέρον η συγκριτική μελέτη του nifekalant με την αμιωδαρόνη στη θεραπεία των απινιδώσιμων ρυθμών ανακοπής.

Το 2010 οι *Amino και συνεργάτες* δημοσίευσαν την πρώτη συγκριτική μελέτη ανάμεσα στο nifekalant και την αμιωδαρόνη σε θύματα εξωνοσοκομειακής ανακοπής. Μελετήθηκαν 30 ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν κοιλιακή μαρμαρυγή ανθεκτική στον πρώτο απινιδισμό είτε υποτροπή της κοιλιακής μαρμαρυγής παρά την αρχική ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας. Καταληκτικά σημεία ήταν η επιβίωση ως την είσοδο στο νοσοκομείο και ως την έξοδο από το νοσοκομείο. Η μελέτη ανέδειξε οριακή υπεροχή της αμιωδαρόνης ως προς τα ποσοστά επιβίωσης αλλά όχι και ως προς τη νευρολογική έκβαση των ασθενών που επιβίωσαν. Ενδιαφέρουσα υπήρξε η παρατήρηση ότι στην ομάδα του nifekalant η ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας (αν και σπανιότερη) συνέβαινε νωρίτερα συγκριτικά με την ομάδα της αμιωδαρόνης, γεγονός που μπορεί να ερμηνεύσει την οριακή υπεροχή του nifekalant ως προς τη νευρολογική έκβαση των ασθενών που επιβίωσαν [45]. Στην ίδια παρατήρηση καταλήγει και η μεταγενέστερη μελέτη των *Harayama και συνεργατών* όπου σε



δείγμα 25 ασθενών nifekalant και αμιωδαρόνη έδειξαν παρόμοια αποτελεσματικότητα ως προς την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας και την επιβίωση με το nifekalant να υπερέχει στο χρόνο ανάκτησης της αυτόματης κυκλοφορίας [46].

Στο πεδίο της βασικής έρευνας υπάρχει μόνο μία συγκριτική μελέτη ανάμεσα στο nifekalant και την αμιωδαρόνη. Δημοσιεύθηκε το 2010 από τους *Ji και συνεργάτες* και αφορούσε χοίρειο μοντέλο καρδιακής ανακοπής επαγόμενης από κοιλιακή μαρμαρυγή. Τα ποσοστά ανάκτησης αυτόματης κυκλοφορίας ήταν ίδια και στις δύο ομάδες, ενώ παρατηρήθηκε οριακή υπεροχή της αμιωδαρόνης ως προς την επιβίωση στις 24 ώρες [47]. Η μελέτη αυτή βέβαια έχει ως σημαντικό περιορισμό το γεγονός ότι δεν είχε πραγματοποιηθεί ανάλυση ισχύος (power analysis) κατά το σχεδιασμό της.

Είναι φανερό ότι λόγω του μικρού αριθμού μελετών, του μικρού δείγματος και της έλλειψης τυχαιοποίησης, η μελέτη του nifekalant ως αντιαρρυθμικού στη θεραπεία της καρδιακής ανακοπής αποτελεί ένα ανοιχτό αλλά και ενδιαφέρον πεδίο για έρευνα στον τομέα της Αναζωογόνησης. Παρά τη διαφαινόμενη υπεροχή του συγκριτικά με την λιδοκαΐνη, η αποτελεσματικότητά του ως προς την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας και ως προς την βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη επιβίωση συγκριτικά με την αμιωδαρόνη δεν είναι γνωστή. Παράλληλα πολλά ερωτήματα μένει να απαντηθούν σχετικά με την επίδραση του nifekalant στην αποτελεσματικότητά του απινιδισμού, στην ταχύτερη ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας καθώς και στην νευρολογική έκβαση όσων επιζήσουν.

# **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 4. Ερευνητικό πρωτόκολλο

### 4.1 Προετοιμασία

Μετά από την έγκριση (αρ. πρωτοκόλλου 2981/24-5-2012) της αρμόδιας Διεύθυνσης Κτηνιατρικών Υπηρεσιών της Νομαρχίας Αθηνών (βάσει του Προεδρικού Διατάγματος 160/1991, της Ευρωπαϊκής Οδηγίας 86/609 και του Νόμου 2015/1992, σε συμφωνία με την Ευρωπαϊκή Σύμβαση «για την προστασία των σπονδυλοζώων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς και επιστημονικούς σκοπούς, 123/1986»), μελετήθηκαν 30 χοίροι Landrace/Large-White, γένους θηλυκού, μέσου βάρους 19 (+/- 2) kg και ηλικίας 10-15 εβδομάδων, όλοι προερχόμενοι από την ίδια ζωοκομική μονάδα. Πριν από οποιαδήποτε ενέργεια, προηγήθηκε η τυχαία κατανομή των προς μελέτη ζώων στις ακόλουθες 3 ομάδες (n=10 ανά ομάδα): ομάδα χορήγησης nifekalant ενδοφλεβίως (Group N), ομάδα χορήγησης αμιωδαρόνης ενδοφλεβίως (Group A) και ομάδα ενδοφλέβιας χορήγησης φυσιολογικού ορού (Group C ή ομάδα μαρτύρων). Η μελέτη ήταν τυφλή ως προς το είδος της χορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής με τη χρήση καλυμμένης σύριγγας, ώστε να μη διακρίνεται το περιεχόμενό της, ενώ όλες οι σύριγγες βρίσκονταν σε θερμοκρασία περιβάλλοντος πριν την ένεση του περιεχομένου τους. Η προετοιμασία των χορηγούμενων φαρμάκων έγινε από έναν βοηθό ερευνητή ο οποίος δεν έλαβε μέρος σε κανένα άλλο σημείο του πειράματος. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε από έναν ειδικό, ο οποίος δεν είχε επίγνωση της δοθείσας αγωγής σε καθεμιά από τις ομάδες μελέτης.

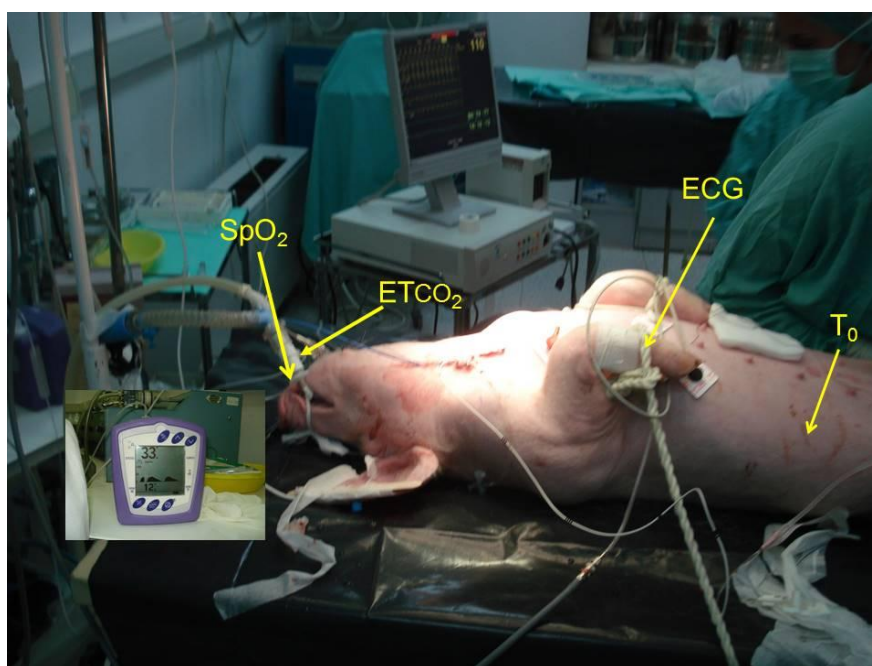
Τα ζώα εγκλιματίστηκαν στις συνθήκες του εργαστηρίου για μια εβδομάδα πριν τον πειραματισμό, σε ατομικά κλουβιά εμβαδού 2m<sup>2</sup>. Ο χώρος διαμονής των ζώων παρέμενε φωτιζόμενος επί δωδεκάωρον (από 06:00πμ ως 18:00μμ) και

επαρκώς αεριζόμενος (15 ανανεώσεις αέρα/ώρα), η θερμοκρασία περιβάλλοντος κυμαινόταν από 20 έως 24 °C, ενώ η σχετική υγρασία βρισκόταν στο επίπεδο του 55%. Καθ' όλη τη διάρκεια της παραμονής τους στο εργαστήριο οι χοίροι τρέφονταν με μια προτυποποιημένη τροφή. Το προηγούμενο βράδυ από το προγραμματισμένο πείραμα, στα ζώα δεν χορηγείτο τροφή, αν και η πρόσβασή τους στο νερό ήταν ελεύθερη.

Το πειραματικό πρωτόκολλο που χρησιμοποιήθηκε για την εγχειρητική προετοιμασία των ζωικών προτύπων και την επαγωγή της καρδιακής ανακοπής έχει περιγραφεί και εφαρμοστεί με επιτυχία στο παρελθόν [48], και περιλαμβάνει τα εξής: Η προνάρκωση πραγματοποιείται με την ενδομυϊκή χορήγηση υδροχλωρικής κεταμίνης σε δόση 10mg/kg, μιδαζολάμης 0,5mg/kg και ατροπίνης 0,05mg/kg. Η εισαγωγή στην αναισθησία γίνεται με χορήγηση προποφόλης σε δόση 2mg/kg αργά ενδοφλεβίως (προς αποφυγή κατακρήμνισης της αρτηριακής πίεσης) μετά από καθετηριασμό της έξω ωτιαίας φλέβας. Στη συνέχεια, και ενώ το υπό μελέτη ζώο βρίσκεται υπό αναισθησία αλλά διατηρεί αυτόματη αναπνοή, ακολουθεί ενδοτραχειακή διασωλήνωση με τη χρήση λαρυγγοσκοπίου (μεγάλη κυρτή λάμα) και ενδοτραχειακού σωλήνα μεγέθους 4.0 ή 4.5. Η σωστή τοποθέτηση του ενδοτραχειακού σωλήνα επιβεβαιώνεται μετά από εμφύσηση 10ml αέρα μέσω του σωλήνα με τη βοήθεια απλής σύριγγας και ταυτόχρονη ακρόαση των πνευμόνων αμφοτερόπλευρα. Ο τραχειοσωλήνας καθλώνεται στην άνω γνάθο με τη βοήθεια απλής γάζας. Το τριχωτό της κεφαλής και του θώρακα ξυρίζεται για την τοποθέτηση αυτοκόλλητων ηλεκτροδίων και, κατόπιν, τα ζώα μεταφέρονται στο χειρουργικό τραπέζι προκειμένου να ακινητοποιηθούν σε ύπτια θέση. Οι χοίροι συνδέονται με τον αυτόματο αναπνευστήρα και αερίζονται με μίγμα οξυγόνου/αέρα συγκέντρωσης (FiO<sub>2</sub>) 21%. Ο αερισμός επιτυγχάνεται με τη βοήθεια αναπνευστήρα ελεγχόμενου

όγκου (ολικός αναπνεόμενος όγκος 15ml/kg). Το τελοεκπνευστικό διοξείδιο του άνθρακα (PETCO<sub>2</sub>) τελεί υπό παρακολούθηση με τη βοήθεια καπνογράφου και η αναπνευστική συχνότητα ρυθμίζεται κατά τρόπο ώστε το PETCO<sub>2</sub> να κυμαίνεται μεταξύ 35 με 40 mmHg. Στο σημείο αυτό χορηγείται μυοχάλαση με cis-Atracurium 0,15mg/kg για να εξασφαλιστεί η συνεργασία του ζώου με τον αναπνευστήρα. Για τη διατήρηση της αναισθησίας χορηγείται συνεχής στάγδην προποφόλη 50μg/kg/min, ενώ για αναλγησία φεντανύλη 4μg/kg.

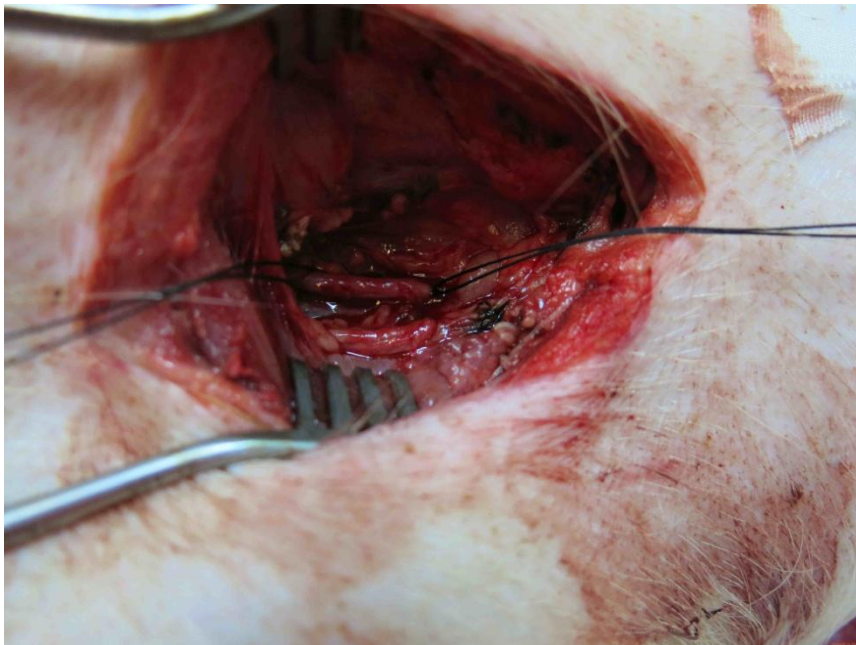
Όλα τα ζώα ήταν συνδεδεμένα με monitor καθ'όλη τη διάρκεια του πειράματος με τη χρήση των απαγωγών I, II, III, aVR, aVL, aVF για ανάλυση του καρδιακού ρυθμού και παρακολούθηση της καρδιακής συχνότητας.



Η συλλογή και ερμηνεία των δεδομένων πραγματοποιήθηκε από ειδικό ο οποίος δεν έλαβε μέρος σε κανένα άλλο σημείο του πειράματος. Ο κορεσμός του οξυγόνου του αίματος (SpO<sub>2</sub>), ως δείκτης της περιφερικής ιστικής οξυγόνωσης, παρακολουθείτο με τη χρήση παλμικού οξυμέτρου, με τον αισθητήρα τοποθετημένο στη γλώσσα του διασωληνωμένου ζώου.

#### 4.2 Πρωτόκολλο

Μετά την αποκάλυψη και τη χειρουργική παρασκευή της δεξιάς κοινής καρωτίδας, αρτηριακός καθετήρας πληρωμένος με φυσιολογικό ορό προωθείτο στην κατιούσα αορτή, για την καταγραφή της συστολικής και διαστολικής πίεσης της αορτής μέσω του monitor. Η μέση πίεση της αορτής καθοριζόταν ηλεκτρονικά από την καταγραφή του αρτηριακού κύματος. Ακολούθως, αμφότερες οι έσω σφαγίτιδες φλέβες παρασκευάζονταν και καθετηριάζονταν με τη χρήση θηκαριού 6F.



Καθετήρας τύπου Swan-Ganz προωθείτο διά της αριστερής σφαγίτιδας φλέβας στο δεξιό κόλπο για τη συνεχή μέτρηση της συστολικής και διαστολικής πίεσης του δεξιού κόλπου, όπως έχει προηγουμένα περιγραφεί [49]. Η πίεση παρακολουθείτο με τη χρήση ενός συμβατικού μορφομετατροπέα εξωτερικής πίεσης. Η πίεση πλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων (Coronary Perfusion Pressure-CPP) υπολογιζόταν ως η διαφορά μεταξύ της διαστολικής πίεσης της θωρακικής αορτής (σε φάση αποσυμπίεσης) και της ταυτοχρόνως μετρούμενης πίεσης του δεξιού κόλπου [50].

Μετά την πάροδο 30min για τη σταθεροποίηση των πειραματοζώων, λαμβάνονταν οι αρχικές μετρήσεις ηρεμίας.

Ακολουθούσε η πρόκληση ανακοπής με επαγωγή κοιλιακής μαρμαρυγής με τη χρήση μπαταρίας καδμίου 9 Volt. Η μέθοδος αυτή πρόκλησης κοιλιακής μαρμαρυγής έχει περιγραφεί και χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στο παρελθόν [15]. Διαμέσου της δεξιάς έσω σφαγίτιδας, τοποθετείται βηματοδοτικό καλώδιο στην κορυφή της δεξιάς κοιλίας, η σωστή τοποθέτηση του οποίου υποδηλώνεται από την πρόκληση έκτακτων κοιλιακών συστολών, οπότε και σταματάει η προώθησή του. Σχεδόν συγχρόνως, οι πόλοι του καλωδίου βηματοδότησης συνδέονταν στους πόλους μπαταρίας καδμίου 9 Volt, η οποία χορηγούσε συνεχές ηλεκτρικό ρεύμα για χρονική διάρκεια 10sec, χρόνος ικανός για την πρόκληση κοιλιακής μαρμαρυγής. Η απότομη πτώση της μέσης πίεσης της αορτής και η τυπική ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα επιβεβαίωναν στην περίπτωση αυτή την αρρυθμία.



Στο σημείο αυτό, ο μηχανικός αερισμός και η έγχυση προποφύλης διακόπτονταν, ενώ το υπό μελέτη ζώο παρέμενε χωρίς θεραπευτική αγωγή για 8min. Ο χρόνος αυτός αντιπροσωπεύει το ελάχιστο χρονικό διάστημα που μεσολαβεί στην Ευρώπη από την κλήση μέχρι την άφιξη εξειδικευμένης βοήθειας σε θύμα καρδιακής ανακοπής που συμβαίνει εκτός νοσοκομείου [10].

Αμέσως μετά την παρέλευση 8min, πραγματοποιείται η φαρμακευτική παρέμβαση της μελέτης και ξεκινούσε η φάση της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης. Στην ομάδα N χορηγείται ενδοφλεβίως nifekalant σε δόση 2mg/kg διαλυμένου σε 10ml διαλύματος γλυκόζης 5% εφάπαξ, ακολουθούμενη από ταχεία χορήγηση 10ml φυσιολογικού ορού για να υποβοηθηθεί η κυκλοφορία του φαρμάκου. Στην ομάδα A χορηγείται ενδοφλεβίως αμιωδαρόνη σε δόση 5mg/kg διαλυμένη σε 10ml διαλύματος γλυκόζης 5% εφάπαξ, ακολουθούμενη από ταχεία χορήγηση 10ml φυσιολογικού ορού. Στην ομάδα C (ομάδα μαρτύρων) χορηγούνταν 10ml φυσιολογικού ορού, ακολουθούμενα επίσης από ταχεία χορήγηση 10ml φυσιολογικού ορού, ώστε να παραμένει «τυφλός» ως προς τη φαρμακευτική παρέμβαση ο βασικός ερευνητής. Η ενδοφλέβια χορήγηση του nifekalant, της αμιωδαρόνης και του φυσιολογικού ορού (placebo) γινόταν μέσω της έξω ωτιαίας φλέβας, προκειμένου να προσομοιώνει τον καθετηριασμό περιφερικής φλέβας σε θύμα εξωνοσοκομειακής καρδιακής ανακοπής.

Κατά τη φάση της αναζωογόνησης ακολουθούνταν οι δημοσιευθείσες κατευθυντήριες οδηγίες του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου Αναζωογόνησης (ERC Guidelines 2010), οπότε και εφαρμόζονταν θωρακικές συμπιέσεις, υποστήριξη του αερισμού και απινιδισμός με ενέργεια 4 J/Kg εφόσον ενδεικνυόταν [13]. Η χορήγηση αδρεναλίνης, σε δόση 0,01 mg/kg [50] πραγματοποιείτο ταυτόχρονα με τη χορήγηση των υπό μελέτη φαρμάκων και ακολούθως κάθε 4 λεπτά στα ζώα που δεν είχαν



ανακτήσει αυτόματη κυκλοφορία. Η χορήγηση της αδρεναλίνης γινόταν επίσης μέσω της έξω ωτιαίας φλέβας και ακολουθείτο από ταχεία χορήγηση 10ml φυσιολογικού ορού. Οι θωρακικές συμπίεσεις πραγματοποιούνταν σε καθέναν από τους χοίρους με τη βοήθεια μηχανικής συσκευής χορήγησης θωρακικών συμπίεσεων (συσκευή Lucas), στη μεσότητα του στέρνου, με ρυθμό τουλάχιστον 100 συμπίεσεις/min και όχι μεγαλύτερο από 120 συμπίεσεις/min, βάθος συμπίεσης περίπου 5cm (1/3 της προσθιοπίσθιας διαμέτρου του θώρακα) και ίσο χρόνο συμπίεσης-αποσυμπίεσης του θώρακα. Δεδομένου ότι το υπό μελέτη ζώο ήταν ήδη διασωληνωμένο, ο αερισμός του επιτυγχανόταν με την επανέναρξη της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής του, δηλαδή με την επανασύνδεσή του στον αυτόματο αναπνευστήρα και τη χορήγηση 100% οξυγόνου.

Η λογική της χορήγησης του αντιαρρυθμικού φαρμάκου (nifekalant ή αμιωδαρόνη) νωρίς κατά τη φάση της αναζωογόνησης (αμέσως πριν την χορήγηση του πρώτου απινιδισμού), βασίζεται στην υπόθεση ότι το nifekalant μπορεί να αυξάνει την αποτελεσματικότητα του απινιδισμού και να επιτυγχάνει νωρίτερα την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας [46, 51].

Καταληκτικά σημεία της μελέτης αποτελούσαν η ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας (Return of Spontaneous Circulation – ROSC), η ασυστολία και η νευρολογική έκβαση και επιβίωση μετά από 48 ώρες. Η ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας ορίστηκε ως η παρουσία ενός οργανωμένου ρυθμού, συμβατού με τη ζωή, με ταυτόχρονη παρουσία μέσης αρτηριακής πίεσης τουλάχιστον 60mm Hg για τουλάχιστον 5min [49, 52, 53].

Τα επιτυχώς αναζωογονηθέντα ζώα, δηλαδή αυτά που ανακτούσαν αυτόματη κυκλοφορία, παρέμεναν σε συνθήκες εντατικής παρακολούθησης για 6 ώρες

συνολικά με σκοπό την καταγραφή επεισοδίων σοβαρών αρρυθμιών μετά την αναζωογόνηση. Στη συνέχεια, αφού είχε παρέλθει το βωρο παρακολούθησης των υπό μελέτη ζώων, διακόπτονταν η ενδοφλέβια χορήγηση αναισθητικού (προποφόλη) και μυοχάλασης (cis-ατρακούριο), απομακρύνονταν όλοι οι ενδοφλέβιοι καθετήρες και αποκαθίστατο χειρουργικά η βατότητα των αγγείων [54]. Ο αναπνευστήρας τίθετο σε παύση και ο αερισμός γίνονταν πλέον χειρωνακτικά με τη χρήση αυτοδιατεινόμενου ασκού (συσκευή Ambu) με αποθεματικό ασκό συνδεδεμένου με παροχή οξυγόνου (FiO<sub>2</sub> 100%). Μετά την πρώτη αυτόματη εκδήλωση αντανακλαστικού της κατάποσης, χορηγείτο ατροπίνη σε δόση 0,2 mg/kg συνοδευόμενη από νεοστιγμίνη σε δόση 0,05 mg/kg. Τα ζώα αποσωληνώνονταν μετά τη διαπίστωση ικανού βάθους αυτόματων αναπνοών και κορεσμού του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο (SaO<sub>2</sub>) από 94% έως 98% [13]. Τα ζωτικά σημεία παρακολουθούνταν στενά σε όλη τη διάρκεια της ανάνηψης. Μετά την εμφάνιση του αντανακλαστικού της επαναφοράς, τα ζώα οδηγούνταν και πάλι στους χώρους διαμονής και φροντίδας τους. Στις 24h και στις 48h μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας, τα ζώα που είχαν επιζήσει εκτιμώνταν ως προς τη νευρολογική κατάστασή τους με βάση ειδική νευρολογική κλίμακα [54]. Δεδομένης της επηρεασμένης διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού σε καταστάσεις υποξίας-ισχαιμίας όπως είναι η καρδιοαναπνευστική ανακοπή [55-57], είναι λογικό να υποθέσουμε ότι τα υπό μελέτη φάρμακα διέρχονταν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η παρατήρηση σε πειραματικό επίπεδο ότι η συνδυασμένη αναστολή των διαύλων καλίου στον εγκέφαλο επιδρά ευνοϊκά στην επιβίωση των νευρώνων, ελαττώνοντας το ρυθμό απόπτωσής τους [58-64], μας οδήγησε στην υπόθεση ότι αυτές καθ' εαυτές οι φαρμακολογικές ιδιότητες του nifekalant, ως αμιγώς τάξης III αντιαρρυθμικό, το καθιστούν ανώτερο από την αμιωδαρόνη ως νευροπροστατευτικό παράγοντα και πιθανώς ως προς τη διατήρηση

ακέραιης εγκεφαλικής λειτουργίας σε θύματα που επέζησαν από καρδιακή ανακοπή. Αξίζει να σημειωθεί ότι είναι πρώτη φορά που διατυπώθηκε και μελετήθηκε η παραπάνω υπόθεση.

Τελικά, όλα τα ζώα που ανακτούσαν αυτόματη κυκλοφορία και παρέμεναν ζωντανά 48h μετά, ευθανατώνονταν με ενδοφλέβια χορήγηση διαλύματος θειοπεντάλης. Σε κάθε ζώο που συμμετείχε στο ερευνητικό πρωτόκολλο, ακόμη και σε αυτά που δεν αναζωογονούνταν με επιτυχία ή κατέληγαν το πρώτο 48ώρο από την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας, πραγματοποιείτο νεκροτομή και τα όργανα του θώρακα και της κοιλιάς εξετάζονταν για οποιαδήποτε υποκείμενη παθολογία ή για βλάβη προκύπτουσα από τις προσπάθειες αναζωογόνησης.

### **4.3 Παράμετροι**

Μέσω αιμοδυναμικών μετρήσεων καταγράφονταν η καρδιακή συχνότητα (HR), η συστολική πίεση της αορτής (SAP), η διαστολική πίεση της αορτής (DAP), η συστολική πίεση του δεξιού κόλπου (SPRA), η διαστολική πίεση του δεξιού κόλπου (DPRA) και η πίεση πλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων (CPP). Επίσης λαμβάνονταν αέρια αρτηριακού αίματος για προσδιορισμό του pH, της μερικής τάσης του οξυγόνου ( $PO_2$ ), της μερικής τάσης του διοξειδίου του άνθρακα ( $PCO_2$ ), και της συγκέντρωσης των διττανθρακικών ( $HCO_3^-$ ) πριν την ανακοπή και μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας (ROSC). Οι χοίροι που επέζησαν, αξιολογούνταν με βάση ειδική νευρολογική κλίμακα στις 24h και 48h μετά την ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας [54].

#### 4.4 Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση της μελέτης επικεντρώθηκε στην ανίχνευση διαφορών μεταξύ των τριών ομάδων στη ROSC, την επιβίωση και τη νευρολογική κατάσταση των χοίρων στις 24 και στις 48 ώρες καθώς και στην εμφάνιση σοβαρών αρρυθμιών μετά την αναζωογόνηση. Οι διαφορές θεωρούνται στατιστικώς σημαντικές εάν η μηδενική υπόθεση μπορεί να απορριφθεί με 95% διάστημα εμπιστοσύνης ( $p < 0.05$ ). Όλες οι αναλύσεις διενεργήθηκαν με το SPSS, έκδοση 16.00 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Όλα τα τεστ είναι διπλής κατεύθυνσης (two-sided).

Η τιμή  $p$ -value  $< 0.05$  καθορίστηκε σαν επίπεδο στατιστικά σημαντικής διαφοράς ενώ επίσης καταγράφηκαν και οι οριακές στατιστικά σημαντικές διαφορές ( $0.05 < P < 0.1$ ).

Οι τιμές των μεταβλητών παρουσιάζονται χρησιμοποιώντας τον αριθμό των συμμετεχόντων (N), τις μέσες τιμές (μ.τ), τις τυπικές αποκλίσεις (τ.α). Στις κατηγορικές μεταβλητές χρησιμοποιούμε τις συχνότητες (v) και τα αντίστοιχα ποσοστά (%).

Ο έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής των μετρήσεων έγινε χρησιμοποιώντας το Kolmogorov-Smirnov test και το normal probability plot.

Για τον έλεγχο της αλληλεπίδρασης ανάμεσα στον παράγοντα παρέμβαση και τον παράγοντα χρόνο χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά 2 παράγοντες (Two-way ANOVA).

Οι συγκρίσεις των απόλυτων τιμών των μεταβλητών ανάμεσα στις 3 ομάδες πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα χωρίς επαναληπτικές μετρήσεις (One way ANOVA). Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το Bonferroni test.

Για την διαχρονική σύγκριση των μεταβλητών ανά ομάδα χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα με επαναληπτικές μετρήσεις (One factor Repeated Measures ANOVA).

Για να αναλύσουμε τις διαφορές που υπάρχουν ανάμεσα στις ομάδες διαχρονικά, υπολογίζουμε τις ποσοστιαίες μεταβολές των μεταβλητών από το baseline σε κάθε χρονική εκτίμηση αντίστοιχα.

Οι συγκρίσεις των ποσοστιαίων αυτών μεταβολών των μεταβλητών ανάμεσα στις ομάδες πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα χωρίς επαναληπτικές μετρήσεις (One way ANOVA). Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το Bonferroni test.

Στις περιπτώσεις που δεν ικανοποιήθηκαν οι προϋποθέσεις της κανονικής κατανομής των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν τα μη παραμετρικά τεστ Kruskal-Wallis και Mann-Whitney test για την ανάλυση των δεδομένων.

Το μοντέλο ανάλυσης συνδιακύμανσης (Analysis of covariance) χρησιμοποιήθηκε για την σύγκριση των τιμών των μεταβλητών σε κάθε χρονική φάση, ανάμεσα στις 3 ομάδες, προσαρμόζοντας παράλληλα και την τιμή των μεταβλητών στο baseline ώστε να υπάρχει έλεγχος της επίδρασης τυχόν διαφορών στο baseline στις 3 ομάδες.

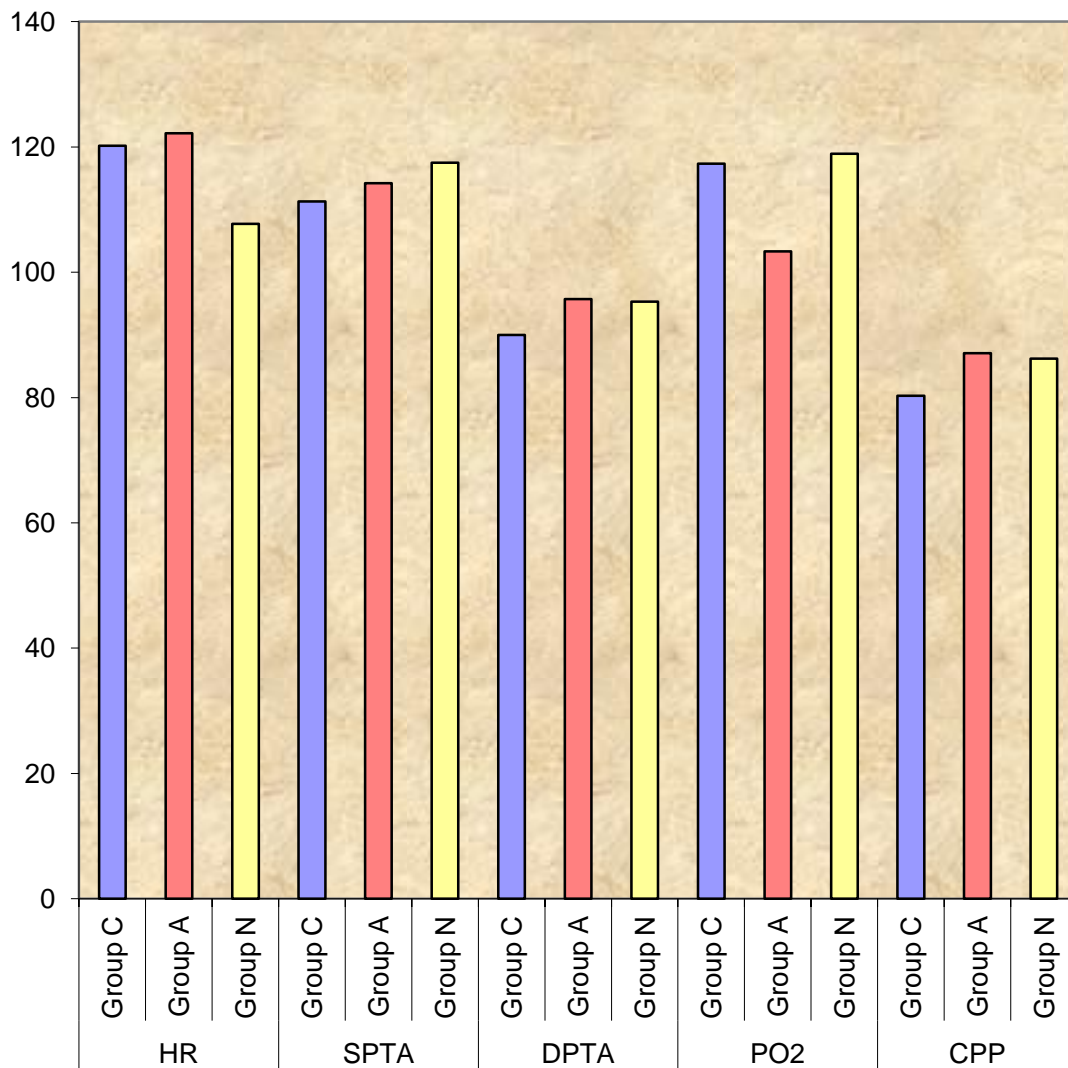
Υπολογίσθηκε ότι χρειαζόμαστε ένα δείγμα 10 ζώων σε κάθε ομάδα έτσι ώστε να υπάρχει 80% πιθανότητα να αναδειχθεί διαφορά στην επιβίωση της τάξης του 30% μεταξύ των 3 ομάδων με σημαντικότητα <5% (two-tailed test).

Σύγκριση των κλινικών χαρακτηριστικών πριν την παρέμβαση (baseline) ανάμεσα στις ομάδες

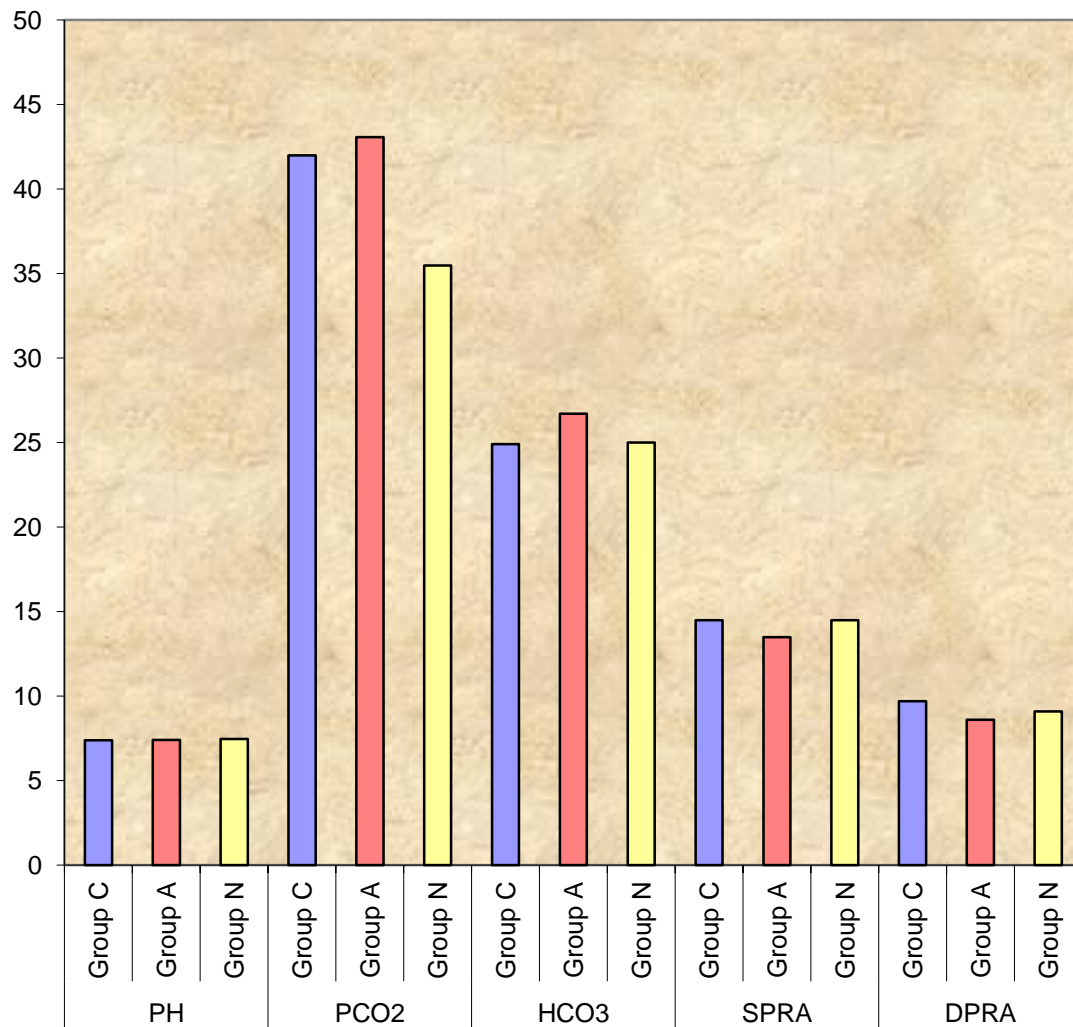
|      |         | N  | Μέση τιμή | Τυπική Απόκλιση | p-value |
|------|---------|----|-----------|-----------------|---------|
| HR   | Group C | 10 | 120,20    | 21,66           | 0,249   |
|      | Group A | 10 | 122,20    | 19,19           |         |
|      | Group N | 10 | 107,70    | 20,67           |         |
| SPTA | Group C | 10 | 111,30    | 20,20           | 0,708   |
|      | Group A | 10 | 114,20    | 16,12           |         |
|      | Group N | 10 | 117,50    | 12,50           |         |
| DPTA | Group C | 10 | 90,00     | 26,75           | 0,748   |
|      | Group A | 10 | 95,70     | 11,44           |         |
|      | Group N | 10 | 95,30     | 13,66           |         |
| SPRA | Group C | 10 | 14,50     | 4,97            | 0,847   |
|      | Group A | 10 | 13,50     | 3,60            |         |
|      | Group N | 10 | 14,50     | 4,72            |         |
| DPRA | Group C | 10 | 9,70      | 3,74            | 0,727   |
|      | Group A | 10 | 8,60      | 1,78            |         |
|      | Group N | 10 | 9,10      | 3,31            |         |
| CPP  | Group C | 10 | 80,30     | 24,76           | 0,637   |
|      | Group A | 10 | 87,10     | 10,63           |         |
|      | Group N | 10 | 86,20     | 12,92           |         |

|    |         | N  | Mean | SD  | p-value |
|----|---------|----|------|-----|---------|
| PH | Group C | 10 | 7,40 | ,10 | 0,179   |
|    | Group A | 10 | 7,41 | ,08 |         |
|    | Group N | 10 | 7,46 | ,06 |         |

|                  |         |    |        |       |       |
|------------------|---------|----|--------|-------|-------|
| PO <sub>2</sub>  | Group C | 10 | 117,32 | 60,07 | 0,615 |
|                  | Group A | 10 | 103,31 | 22,56 |       |
|                  | Group N | 10 | 118,94 | 18,79 |       |
| PCO <sub>2</sub> | Group C | 10 | 41,99  | 11,06 | 0,138 |
|                  | Group A | 10 | 43,07  | 9,41  |       |
|                  | Group N | 10 | 35,49  | 5,02  |       |
| HCO <sub>3</sub> | Group C | 10 | 24,91  | 2,98  | 0,308 |
|                  | Group A | 10 | 26,71  | 2,42  |       |
|                  | Group N | 10 | 25,01  | 3,20  |       |







SPTA: συστολική πίεση της αορτής (SAP)

DPTA: διαστολική πίεση της αορτής (DAP)

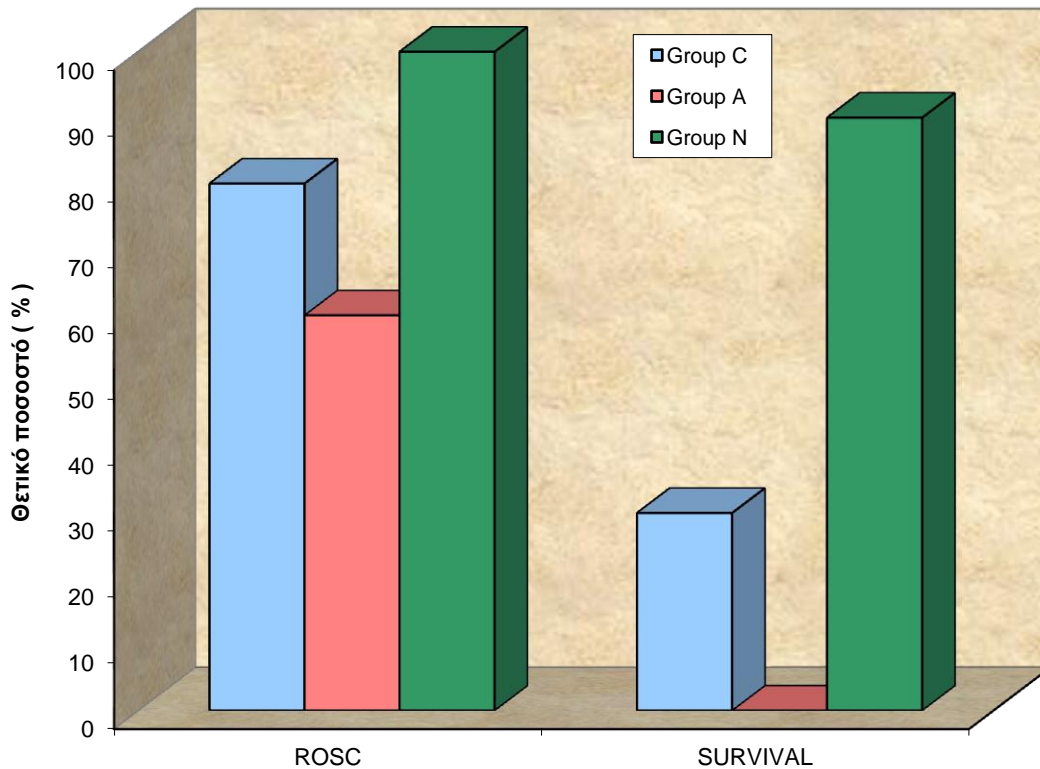
Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες ως προς τις αρχικές (baseline) μετρήσεις.

Σύγκριση μεταξύ των ομάδων ως προς τα ποσοστά ανάκτησης αυτόματης κυκλοφορίας (ROSC) και επιβίωσης (survival)

|         |   | ROSC           |               | Total  |
|---------|---|----------------|---------------|--------|
|         |   | No             | Yes           |        |
| Group C | n | 2              | 8             | 10     |
|         | % | 20,0%          | <b>80,0%</b>  | 100,0% |
| Group A | n | 4              | 6             | 10     |
|         | % | 40,0%          | <b>60,0%</b>  | 100,0% |
| Group N | n | 0              | 10            | 10     |
|         | % | ,0%            | <b>100,0%</b> | 100,0% |
|         |   | p-value =0.082 |               |        |

|         |   | Survival                |              | Total  |
|---------|---|-------------------------|--------------|--------|
|         |   | No                      | Yes          |        |
| Group C | n | 7                       | 3            | 10     |
|         | % | 70,0%                   | <b>30,0%</b> | 100,0% |
| Group A | n | 10                      | 0            | 10     |
|         | % | 100,0%                  | <b>0,0%</b>  | 100,0% |
| Group N | n | 1                       | 9            | 10     |
|         | % | 10,0%                   | <b>90,0%</b> | 100,0% |
|         |   | p-value = <b>0.0005</b> |              |        |

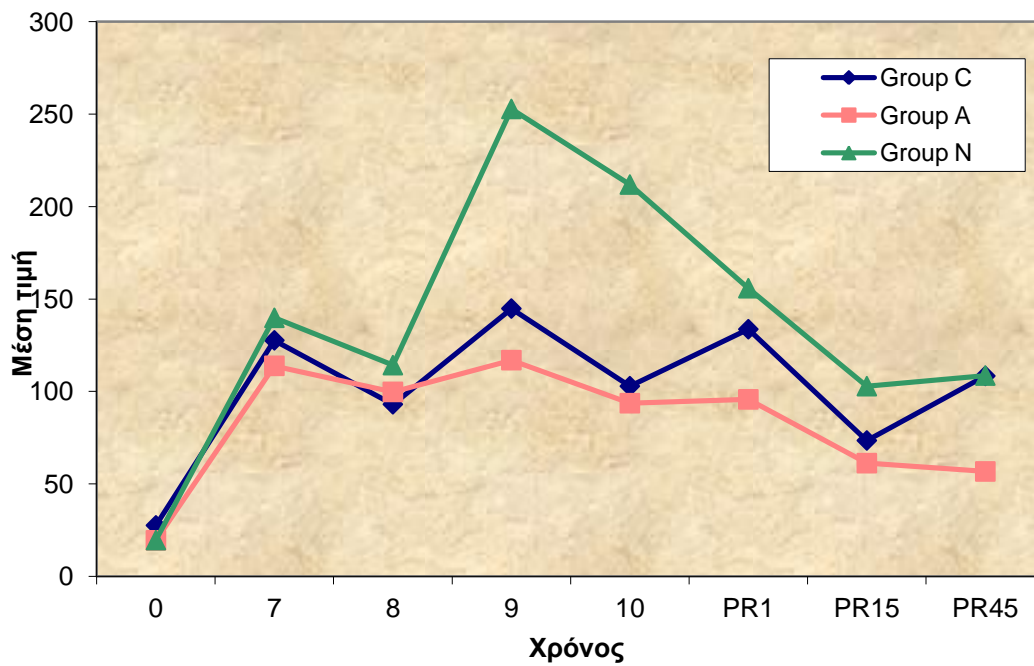
Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες ως προς την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας (ROSC) (p=0.082). Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες ως προς την επιβίωση (p=0.0005). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν τις εξής διαφορές: Group N vs. Group C, p=0.02 και Group N vs. Group A, p=0.0005.



*Σύγκριση μεταξύ των ομάδων ως προς τη συστολική αρτηριακή πίεση (SPTA)*

Δεν χρησιμοποιούμε το μεικτό 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.

|          | Group C | Group A | Group N |
|----------|---------|---------|---------|
| SPTA0    | 10      | 10      | 10      |
| SPTA7    | 10      | 10      | 10      |
| SPTA8    | 10      | 10      | 10      |
| SPTA9    | 10      | 10      | 10      |
| SPTA10   | 10      | 10      | 10      |
| SPTAPr1  | 8       | 6       | 10      |
| SPTAPr15 | 7       | 6       | 10      |
| SPTAPr45 | 3       | 3       | 9       |



Συγκρίνουμε τις απόλυτες τιμές ανάμεσα στις 3 ομάδες σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά:

| Systolic Pressure Thoracic Aorta |         | N  | Μέση τιμή | Τυπική Απόκλιση | p-value       |
|----------------------------------|---------|----|-----------|-----------------|---------------|
| 0                                | Group C | 10 | 27,50     | 3,78            | <b>0,0005</b> |
|                                  | Group A | 10 | 19,40     | 5,76            |               |
|                                  | Group N | 10 | 19,50     | 3,47            |               |
| 7                                | Group C | 10 | 127,60    | 59,31           | 0,349         |
|                                  | Group A | 10 | 113,80    | 17,48           |               |
|                                  | Group N | 10 | 139,80    | 28,51           |               |
| 8                                | Group C | 10 | 93,00     | 15,83           | <b>0,023</b>  |
|                                  | Group A | 10 | 99,70     | 14,92           |               |
|                                  | Group N | 10 | 114,20    | 18,34           |               |
| 9                                | Group C | 10 | 144,80    | 71,97           | <b>0,0005</b> |
|                                  | Group A | 10 | 116,90    | 44,54           |               |
|                                  | Group N | 10 | 252,80    | 42,58           |               |
| 10                               | Group C | 10 | 102,80    | 43,26           | <b>0,0005</b> |
|                                  | Group A | 10 | 93,60     | 53,41           |               |
|                                  | Group N | 10 | 211,90    | 43,68           |               |
| Pr1                              | Group C | 8  | 133,63    | 36,98           | <b>0,008</b>  |
|                                  | Group A | 6  | 95,67     | 30,90           |               |
|                                  | Group N | 10 | 155,80    | 32,04           |               |
| Pr15                             | Group C | 7  | 73,43     | 29,37           | <b>0,005</b>  |
|                                  | Group A | 6  | 61,17     | 23,64           |               |
|                                  | Group N | 10 | 102,80    | 17,57           |               |
| Pr45                             | Group C | 3  | 108,33    | 30,62           | <b>0,002</b>  |
|                                  | Group A | 3  | 56,67     | 16,74           |               |
|                                  | Group N | 9  | 108,56    | 10,55           |               |

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για όλες τις χρονικές εκτιμήσεις εκτός της χρονικής εκτίμησης 7. Από τις πολλαπλές συγκρίσεις παρατηρούμε ότι:

**Χρόνος 0 :** Group C vs Group A (  $p=0,001$  ) , Group C vs Group N (  $p=0,001$  )

**Χρόνος 8 :** Group C vs Group N (  $p=0,023$  )

**Χρόνος 9 :** Group C vs Group N (  $p=0,0005$  ) , Group A vs Group N (  $p=0,0005$  )

**Χρόνος 10 :** Group C vs Group N (  $p=0,0005$  ) , Group A vs Group N (  $p=0,0005$  )

**Χρόνος Pr1 :** Group A vs Group N (  $p=0,007$  )

**Χρόνος Pr15 :** Group C vs Group N (  $p=0,055$  ) , Group A vs Group N (  $p=0,008$  )

**Χρόνος Pr45 :** Group C vs Group A (  $p=0,0508$  ) , Group A vs Group N (  $p=0,002$  )

Συγκρίνουμε την STPA για κάθε ομάδα ξεχωριστά:

|               | Group C   |                 |         |
|---------------|-----------|-----------------|---------|
|               | Μέση τιμή | Τυπική Απόκλιση | p-value |
| SPTA0         | 27,5      | 3,8             | ---     |
| SPTA7 (n=10)  | 127,6     | 59,3            | 0,0005  |
| SPTA8 (n=10)  | 93,0      | 15,8            | 0,0005  |
| SPTA9 (n=10)  | 144,8     | 72,0            | 0,001   |
| SPTA10 (n=10) | 102,8     | 43,3            | 0,0005  |
| SPTAPr1 (n=8) | 133,6     | 37,0            | 0,0005  |
| SPTAPr15(n=7) | 73,4      | 29,4            | 0,004   |
| SPTAPr45(n=3) | 108,3     | 30,6            | 0,034   |

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά του χρόνου 0 με όλες τις υπόλοιπες χρονικές εκτιμήσεις.

|               | Group A   |                 |         |
|---------------|-----------|-----------------|---------|
|               | Μέση τιμή | Τυπική Απόκλιση | p-value |
| SPTA0         | 19,4      | 5,8             | ---     |
| SPTA7 (n=10)  | 113,8     | 17,5            | 0,0005  |
| SPTA8 (n=10)  | 99,7      | 14,9            | 0,0005  |
| SPTA9 (n=10)  | 116,9     | 44,5            | 0,0005  |
| SPTA10 (n=10) | 93,6      | 53,4            | 0,002   |
| SPTAPr1 (n=6) | 95,7      | 30,9            | 0,002   |
| SPTAPr15(n=6) | 61,2      | 23,6            | 0,010   |
| SPTAPr45(n=3) | 56,7      | 16,7            | 0,067   |

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά του χρόνου 0 με όλες τις υπόλοιπες χρονικές εκτιμήσεις.

|               | Group N   |                 |         |
|---------------|-----------|-----------------|---------|
|               | Μέση τιμή | Τυπική Απόκλιση | p-value |
| SPTA0         | 19,5      | 3,5             | ---     |
| SPTA7 (n=10)  | 139,8     | 28,5            | 0,0005  |
| SPTA8 (n=10)  | 114,2     | 18,3            | 0,0005  |
| SPTA9 (n=10)  | 252,8     | 42,6            | 0,0005  |
| SPTA10 (n=10) | 211,9     | 43,7            | 0,0005  |
| SPTAPr1 (n=8) | 155,8     | 32,0            | 0,0005  |
| SPTAPr15(n=7) | 102,8     | 17,6            | 0,0005  |
| SPTAPr45(n=3) | 108,6     | 10,5            | 0,0005  |

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά του χρόνου 0 με όλες τις υπόλοιπες χρονικές εκτιμήσεις.

Για να μελετήσουμε τις διαφορές ανάμεσα στις 3 ομάδες της ποσοστιαίας μεταβολής από το baseline στις διάφορες χρονικές εκτιμήσεις χρησιμοποιήθηκε το Kruskal-Wallis test. Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις έγιναν με το Mann-Whitney test.

| Systolic Pressure Thoracic Aorta | Group C | Group A | Group N | p-value       |
|----------------------------------|---------|---------|---------|---------------|
|                                  | Median  | Median  | Median  |               |
| 7                                | 336,47  | 468,86  | 600,00  | <b>0,005</b>  |
| 8                                | 250,00  | 370,70  | 461,90  | <b>0,001</b>  |
| 9                                | 514,17  | 456,11  | 1187,92 | <b>0,0005</b> |
| 10                               | 241,10  | 376,25  | 995,24  | <b>0,0005</b> |
| Pr1                              | 405,63  | 353,96  | 630,95  | <b>0,002</b>  |
| Pr15                             | 200,00  | 142,48  | 466,67  | <b>0,004</b>  |
| Pr45                             | 296,88  | 104,35  | 466,67  | <b>0,004</b>  |

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0 σε όλες τις χρονικές εκτιμήσεις.

Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν:

**Χρόνος 7 :** Group C vs Group A (  $p=0,023$  ) , Group C vs Group N (  $p=0,003$  )

**Χρόνος 8 :** Group C vs Group A (  $p=0,002$  ) , Group C vs Group N (  $p=0,0005$  )

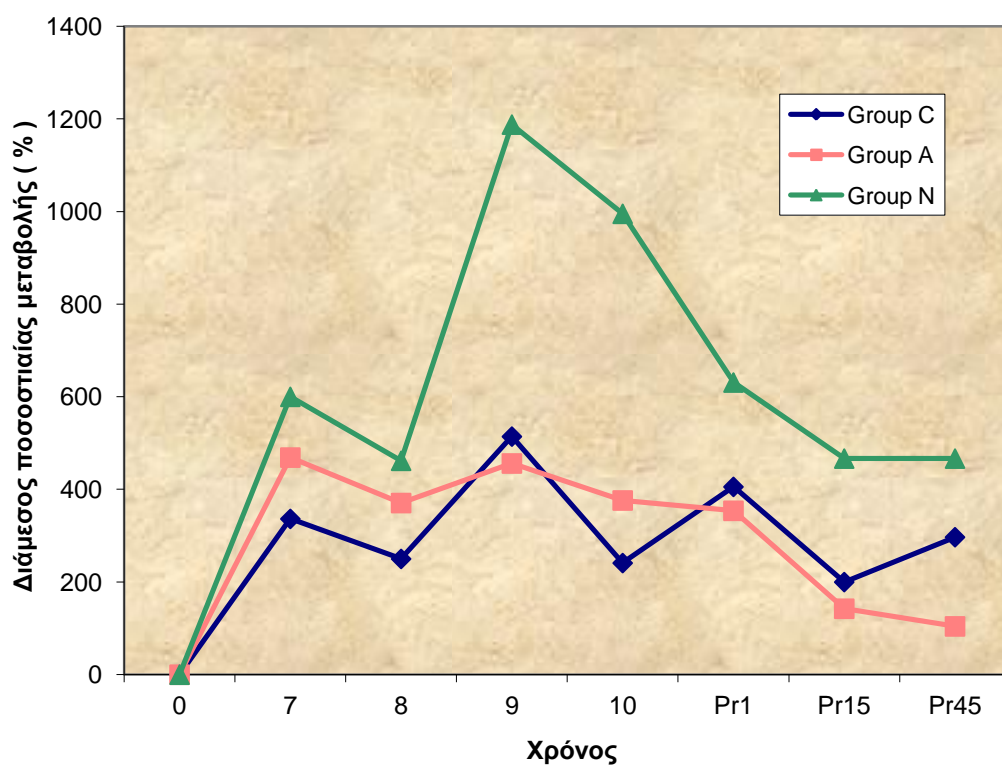
**Χρόνος 9 :** Group C vs Group N (  $p=0,0005$  ) , Group A vs Group N (  $p=0,0005$  )

**Χρόνος 10 :** Group C vs Group N (  $p=0,0005$  ) , Group A vs Group N (  $p=0,0005$  )

**Χρόνος Pr1 :** Group C vs Group N (  $p=0,003$  ) , Group A vs Group N (  $p=0,002$  )

**Χρόνος Pr15 :** Group C vs Group N (  $p=0,002$  ) , Group A vs Group N (  $p=0,007$  )

**Χρόνος Pr45 :** Group C vs Group N (  $p=0,009$  ) , Group A vs Group N (  $p=0,009$  )





Με το μοντέλο της ανάλυσης συνδιακύμανσης, μπορούμε να συγκρίνουμε ανάμεσα στις 3 ομάδες την απόλυτη τιμή της μεταβλητής SPTA σε κάθε χρονική εκτίμηση προσαρμοζόμενη ως προς τις διαφορές που υπάρχουν στον χρόνο 0 ανάμεσα στις ομάδες (θεωρούμε την χρονική εκτίμηση 0 σαν covariate).

| Systolic Pressure Thoracic Aorta |         | N  | Adjusted Mean | 95%CI  |        | p-value       |
|----------------------------------|---------|----|---------------|--------|--------|---------------|
| 7                                | Group C | 10 | 117,10        | 85,61  | 148,59 | <b>0,058</b>  |
|                                  | Group A | 10 | 119,15        | 92,04  | 146,26 |               |
|                                  | Group N | 10 | 144,95        | 117,97 | 171,94 |               |
| 8                                | Group C | 10 | 92,17         | 78,68  | 105,65 | <b>0,048</b>  |
|                                  | Group A | 10 | 100,12        | 88,52  | 111,73 |               |
|                                  | Group N | 10 | 114,61        | 103,05 | 126,16 |               |
| 9                                | Group C | 10 | 136,39        | 91,82  | 180,95 | <b>0,0005</b> |
|                                  | Group A | 10 | 121,19        | 82,82  | 159,55 |               |
|                                  | Group N | 10 | 256,93        | 218,73 | 295,12 |               |
| 10                               | Group C | 10 | 105,79        | 67,21  | 144,36 | <b>0,0005</b> |
|                                  | Group A | 10 | 92,08         | 58,88  | 125,28 |               |
|                                  | Group N | 10 | 210,43        | 177,38 | 243,49 |               |
| Pr1                              | Group C | 8  | 136,69        | 106,31 | 167,08 | <b>0,015</b>  |
|                                  | Group A | 6  | 95,60         | 66,46  | 124,75 |               |
|                                  | Group N | 10 | 153,38        | 127,17 | 179,60 |               |
| Pr15                             | Group C | 7  | 67,87         | 46,41  | 89,33  | <b>0,005</b>  |
|                                  | Group A | 6  | 60,77         | 40,99  | 80,56  |               |
|                                  | Group N | 10 | 106,93        | 89,50  | 124,36 |               |
| Pr45                             | Group C | 3  | 92,38         | 68,67  | 116,10 | <b>0,0005</b> |
|                                  | Group A | 3  | 52,24         | 33,59  | 70,88  |               |
|                                  | Group N | 9  | 115,35        | 103,02 | 127,68 |               |

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες της απόλυτης τιμής της μεταβλητής SPTA σε κάθε χρονική εκτίμηση εκτός του χρόνου 7 προσαρμοζόμενη ως προς τις διαφορές που υπάρχουν στον χρόνο 0. Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν:

**Χρόνος 8 :** Group C vs Group N (  $p=0,076$  )

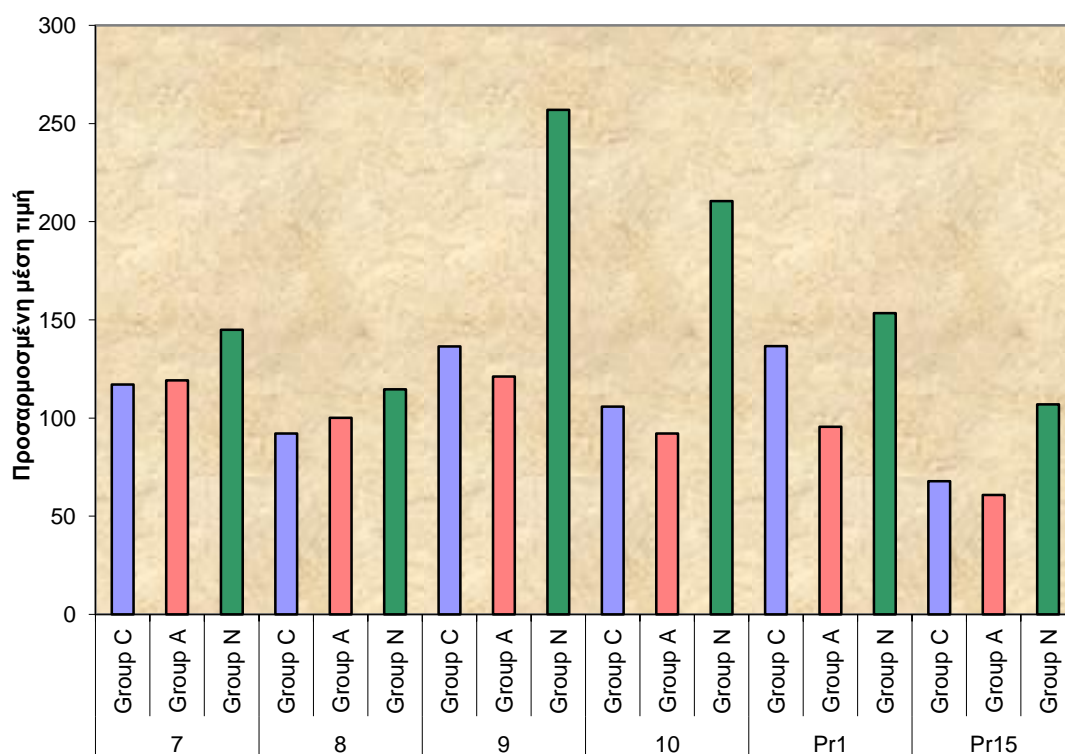
**Χρόνος 9 :** Group C vs Group N (  $p=0,002$  ) , Group A vs Group N (  $p=0,0005$  )

**Χρόνος 10 :** Group C vs Group N (  $p=0,002$  ) , Group A vs Group N (  $p=0,0005$  )

**Χρόνος Pr1 :** Group A vs Group N (  $p=0,018$  )

**Χρόνος Pr15 :** Group C vs Group N (  $p=0,047$  ) , Group A vs Group N (  $p=0,005$  )

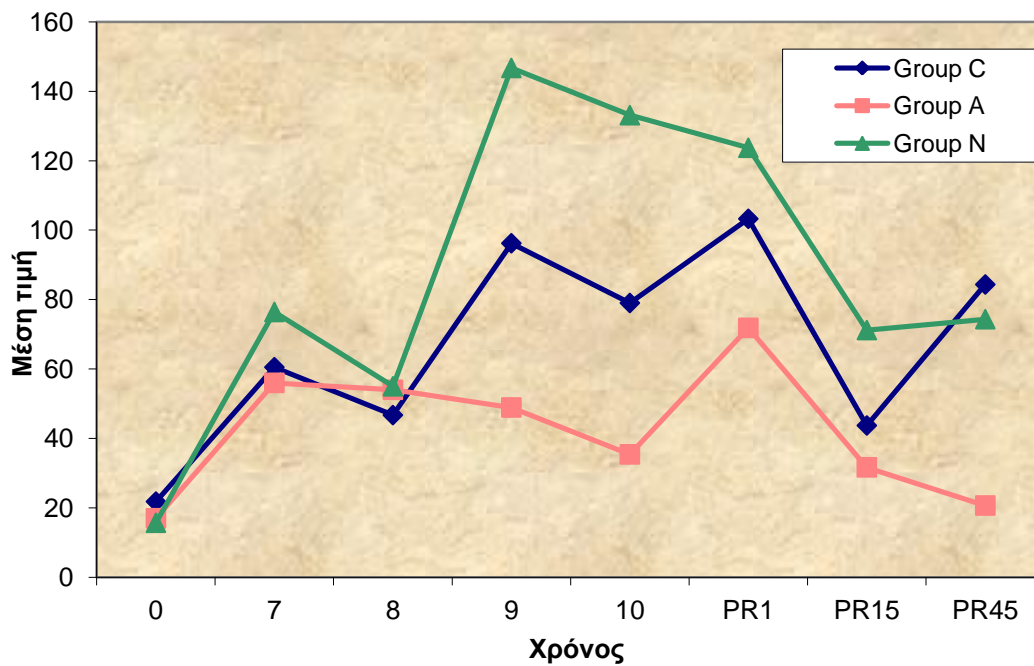
**Χρόνος Pr45 :** Group C vs Group A (  $p=0,027$  ) , Group A vs Group N (  $p=0,0005$  )



*Σύγκριση μεταξύ των ομάδων ως προς τη διαστολική αρτηριακή πίεση (DPTA)*

Δεν χρησιμοποιούμε το μεικτό 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.

|          | Group C | Group A | Group N |
|----------|---------|---------|---------|
| DPTA0    | 10      | 10      | 10      |
| DPTA7    | 10      | 10      | 10      |
| DPTA8    | 10      | 10      | 10      |
| DPTA9    | 10      | 10      | 10      |
| DPTA10   | 10      | 10      | 10      |
| DPTAPr1  | 8       | 6       | 10      |
| DPTAPr15 | 7       | 6       | 10      |
| DPTAPr45 | 3       | 3       | 9       |



Συγκρίνουμε τις απόλυτες τιμές ανάμεσα στις 3 ομάδες σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά:

| Diastolic Pressure Thoracic Aorta |         | N  | Μέση τιμή | Τυπική Απόκλιση | p-value       |
|-----------------------------------|---------|----|-----------|-----------------|---------------|
| 0                                 | Group C | 10 | 21,80     | 6,80            | <b>0,04</b>   |
|                                   | Group A | 10 | 17,00     | 5,06            |               |
|                                   | Group N | 10 | 15,70     | 3,62            |               |
| 7                                 | Group C | 10 | 60,50     | 24,21           | <b>0,05</b>   |
|                                   | Group A | 10 | 56,00     | 18,39           |               |
|                                   | Group N | 10 | 76,40     | 10,29           |               |
| 8                                 | Group C | 10 | 46,70     | 13,86           | 0,391         |
|                                   | Group A | 10 | 54,00     | 18,85           |               |
|                                   | Group N | 10 | 55,00     | 9,29            |               |
| 9                                 | Group C | 10 | 96,20     | 57,23           | <b>0,0005</b> |
|                                   | Group A | 10 | 48,90     | 17,80           |               |
|                                   | Group N | 10 | 146,70    | 21,34           |               |
| 10                                | Group C | 10 | 79,00     | 43,93           | <b>0,0005</b> |
|                                   | Group A | 10 | 35,40     | 10,95           |               |
|                                   | Group N | 10 | 133,10    | 24,49           |               |
| Pr1                               | Group C | 8  | 103,25    | 33,02           | <b>0,005</b>  |
|                                   | Group A | 6  | 71,83     | 25,24           |               |
|                                   | Group N | 10 | 123,70    | 23,10           |               |
| Pr15                              | Group C | 7  | 43,71     | 28,15           | <b>0,001</b>  |
|                                   | Group A | 6  | 31,67     | 8,98            |               |
|                                   | Group N | 10 | 71,20     | 14,70           |               |
| Pr45                              | Group C | 3  | 84,33     | 26,95           | <b>0,0005</b> |
|                                   | Group A | 3  | 20,67     | 9,81            |               |
|                                   | Group N | 9  | 74,33     | 11,54           |               |

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για όλες τις χρονικές εκτιμήσεις εκτός της χρονικής εκτίμησης 8. Από τις πολλαπλές συγκρίσεις παρατηρούμε ότι:

**Χρόνος 0 :** Group C vs Group N (p=0,049)

**Χρόνος 7 :** Group A vs Group N (p=0,062)

**Χρόνος 9 :** Group C vs Group N (p=0,014) , Group A vs Group N (p=0,0005), Group C vs Group A (p=0,023)

**Χρόνος 10 :** Group C vs Group N ( $p=0,001$ ), Group A vs Group N ( $p=0,0005$ ), Group C vs Group A ( $p=0,009$ )

**Χρόνος Pr1 :** Group A vs Group N ( $p=0,004$ )

**Χρόνος Pr15 :** Group C vs Group N ( $p=0,023$ ), Group A vs Group N ( $p=0,002$ )

**Χρόνος Pr45 :** Group C vs Group A ( $p=0,001$ ), Group A vs Group N ( $p=0,001$ )

Συγκρίνουμε διαχρονικά την DPTA για κάθε ομάδα ξεχωριστά:

|               | Group C   |                 |         |
|---------------|-----------|-----------------|---------|
|               | Μέση τιμή | Τυπική Απόκλιση | p-value |
| DPTA0         | 21,8      | 6,8             | ---     |
| DPTA7 (n=10)  | 60,5      | 24,2            | 0,0005  |
| DPTA8 (n=10)  | 46,7      | 13,9            | 0,0005  |
| DPTA9 (n=10)  | 96,2      | 57,2            | 0,002   |
| DPTA10 (n=10) | 79,0      | 43,9            | 0,002   |
| DPTAPr1 (n=8) | 103,3     | 33,0            | 0,0005  |
| DPTAPr15(n=7) | 43,7      | 28,1            | 0,093   |
| DPTAPr45(n=3) | 84,3      | 27,0            | 0,047   |

|               | Group A   |                 |         |
|---------------|-----------|-----------------|---------|
|               | Μέση τιμή | Τυπική Απόκλιση | p-value |
| DPTA0         | 17,0      | 5,1             | ---     |
| DPTA7 (n=10)  | 56,0      | 18,4            | 0,0005  |
| DPTA8 (n=10)  | 54,0      | 18,9            | 0,0005  |
| DPTA9 (n=10)  | 48,9      | 17,8            | 0,0005  |
| DPTA10 (n=10) | 35,4      | 10,9            | 0,0005  |
| DPTAPr1 (n=6) | 71,8      | 25,2            | 0,006   |
| DPTAPr15(n=6) | 31,7      | 9,0             | 0,049   |
| DPTAPr45(n=3) | 20,7      | 9,8             | 1,000   |

|               | Group N   |                 |         |
|---------------|-----------|-----------------|---------|
|               | Μέση τιμή | Τυπική Απόκλιση | p-value |
| DPTA0         | 15,7      | 3,6             | ---     |
| DPTA7 (n=10)  | 76,4      | 10,3            | 0,0005  |
| DPTA8 (n=10)  | 55,0      | 9,3             | 0,0005  |
| DPTA9 (n=10)  | 146,7     | 21,3            | 0,0005  |
| DPTA10 (n=10) | 133,1     | 24,5            | 0,0005  |
| DPTAPr1 (n=8) | 123,7     | 23,1            | 0,0005  |
| DPTAPr15(n=7) | 71,2      | 14,7            | 0,0005  |
| DPTAPr45(n=3) | 74,3      | 11,5            | 0,0005  |

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά του χρόνου 0 με όλες τις υπόλοιπες χρονικές εκτιμήσεις.

Για να μελετήσουμε τις διαφορές ανάμεσα στις 3 ομάδες της ποσοστιαίας μεταβολής από το baseline στις διάφορες χρονικές εκτιμήσεις χρησιμοποιήθηκε το Kruskal-Wallis test. Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις έγιναν με το Mann-Whitney test.

| Diastolic Pressure Thoracic Aorta | Group C | Group A | Group N | p-value       |
|-----------------------------------|---------|---------|---------|---------------|
|                                   | Median  | Median  | Median  |               |
| 7                                 | 182,61  | 247,37  | 377,47  | <b>0,002</b>  |
| 8                                 | 104,35  | 228,13  | 250,00  | <b>0,010</b>  |
| 9                                 | 337,23  | 200,00  | 876,92  | <b>0,0005</b> |
| 10                                | 217,10  | 86,95   | 727,63  | <b>0,0005</b> |
| Pr1                               | 356,41  | 311,35  | 639,47  | <b>0,001</b>  |
| Pr15                              | 44,44   | 42,11   | 351,64  | <b>0,001</b>  |
| Pr45                              | 246,15  | -21,05  | 354,55  | <b>0,004</b>  |

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0 σε όλες τις χρονικές εκτιμήσεις.

Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν:

**Χρόνος 7 :** Group N vs Group A (  $p=0,001$  ) , Group C vs Group N (  $p=0,002$  )

**Χρόνος 8 :** Group C vs Group A (  $p=0,0005$  ) , Group C vs Group N (  $p=0,001$  )

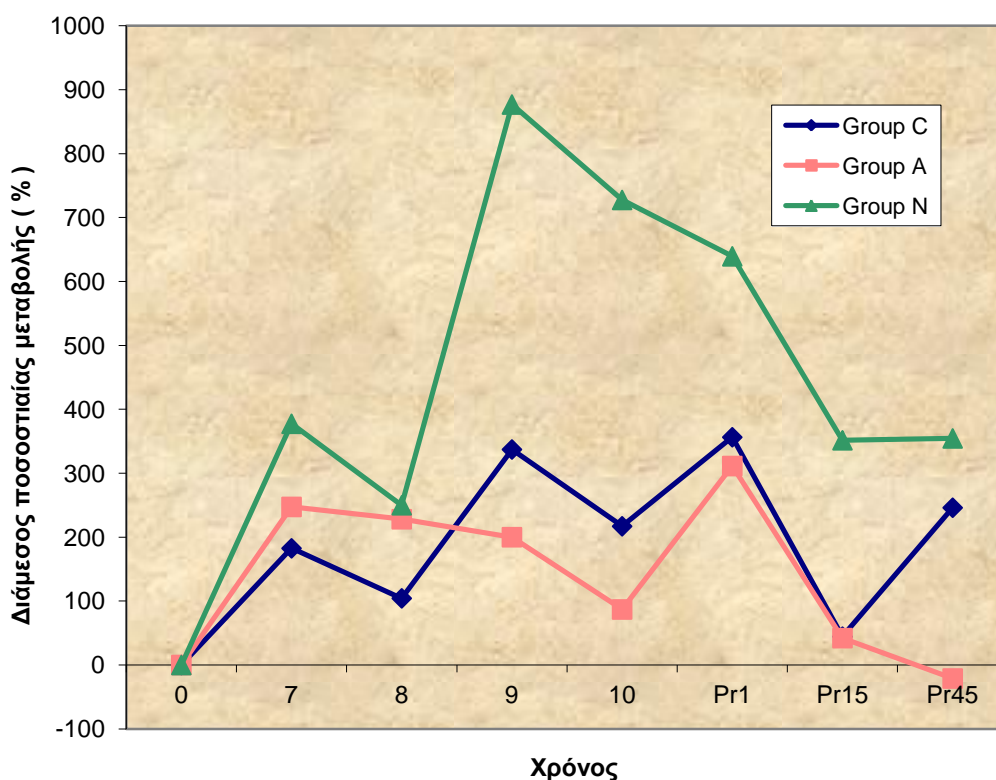
**Χρόνος 9 :** Group C vs Group N (  $p=0,0005$  ) , Group A vs Group N (  $p=0,0005$  )

**Χρόνος 10 :** Group C vs Group N (  $p=0,0005$  ) , Group A vs Group N (  $p=0,0005$  )

**Χρόνος Pr1 :** Group C vs Group N (  $p=0,0005$  ) , Group A vs Group N (  $p=0,002$  )

**Χρόνος Pr15 :** Group C vs Group N (  $p=0,001$  ) , Group A vs Group N (  $p=0,0005$  ).

**Χρόνος Pr45 :** Group C vs Group A (  $p=0,046$  ) , Group C vs Group N (  $p=0,009$  ) ,  
Group A vs Group N (  $p=0,009$  )



Με το μοντέλο της ανάλυσης συνδιακύμανσης, μπορούμε να συγκρίνουμε ανάμεσα στις 3 ομάδες την απόλυτη τιμή της μεταβλητής DPTA σε κάθε χρονική

εκτίμηση προσαρμοζόμενη ως προς τις διαφορές που υπάρχουν στον χρόνο 0 ανάμεσα στις ομάδες (θεωρούμε την χρονική εκτίμηση 0 σαν covariate).

| Diastolic Pressure Thoracic Aorta |         | N  | Adjusted Mean | 95%CI  |        | p-value       |
|-----------------------------------|---------|----|---------------|--------|--------|---------------|
| 7                                 | Group C | 10 | 52,74         | 42,24  | 63,25  | <b>0,001</b>  |
|                                   | Group A | 10 | 58,49         | 48,70  | 68,28  |               |
|                                   | Group N | 10 | 81,67         | 71,59  | 91,75  |               |
| 8                                 | Group C | 10 | 42,84         | 33,23  | 52,45  | 0,089         |
|                                   | Group A | 10 | 55,24         | 46,29  | 64,19  |               |
|                                   | Group N | 10 | 57,62         | 48,40  | 66,84  |               |
| 9                                 | Group C | 10 | 84,57         | 61,22  | 107,93 | <b>0,0005</b> |
|                                   | Group A | 10 | 52,63         | 30,88  | 74,39  |               |
|                                   | Group N | 10 | 154,59        | 132,19 | 177,00 |               |
| 10                                | Group C | 10 | 69,65         | 50,73  | 88,57  | <b>0,0005</b> |
|                                   | Group A | 10 | 38,40         | 20,77  | 56,03  |               |
|                                   | Group N | 10 | 139,45        | 121,29 | 157,60 |               |
| Pr1                               | Group C | 8  | 104,54        | 78,93  | 130,16 | <b>0.011</b>  |
|                                   | Group A | 6  | 71,84         | 48,06  | 95,63  |               |
|                                   | Group N | 10 | 122,66        | 100,53 | 144,79 |               |
| Pr15                              | Group C | 7  | 36,05         | 18,76  | 53,35  | <b>0.001</b>  |
|                                   | Group A | 6  | 30,74         | 15,25  | 46,24  |               |
|                                   | Group N | 10 | 77,12         | 62,99  | 91,25  |               |
| Pr45                              | Group C | 3  | 59,39         | 43,60  | 75,17  | <b>0,0005</b> |
|                                   | Group A | 3  | 14,30         | 2,78   | 25,81  |               |
|                                   | Group N | 9  | 84,77         | 76,81  | 92,73  |               |

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες της απόλυτης τιμής της μεταβλητής DPTA σε κάθε χρονική εκτίμηση εκτός του χρόνου 8 προσαρμοζόμενη ως προς τις διαφορές που υπάρχουν στον χρόνο 0. Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν:

**Χρόνος 7 :** Group C vs Group N (  $p=0,002$  ) , Group A vs Group N (  $p=0,006$  )

**Χρόνος 9 :** Group C vs Group N (  $p=0,001$  ) , Group A vs Group N (  $p=0,0005$  )

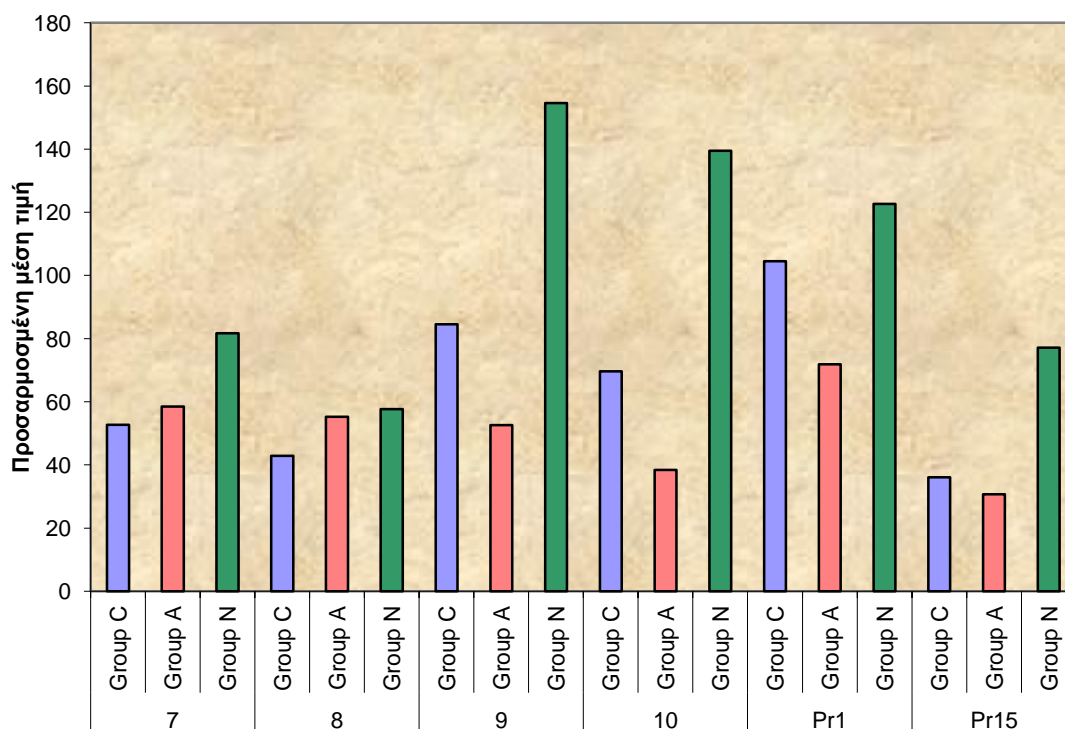


**Χρόνος 10 :** Group C vs Group N (  $p=0,002$  ) , Group A vs Group N (  $p=0,0005$  )

**Χρόνος Pr1 :** Group A vs Group N (  $p=0,012$  )

**Χρόνος Pr15 :** Group C vs Group N (  $p=0,009$  ) , Group A vs Group N (  $p=0,001$  )

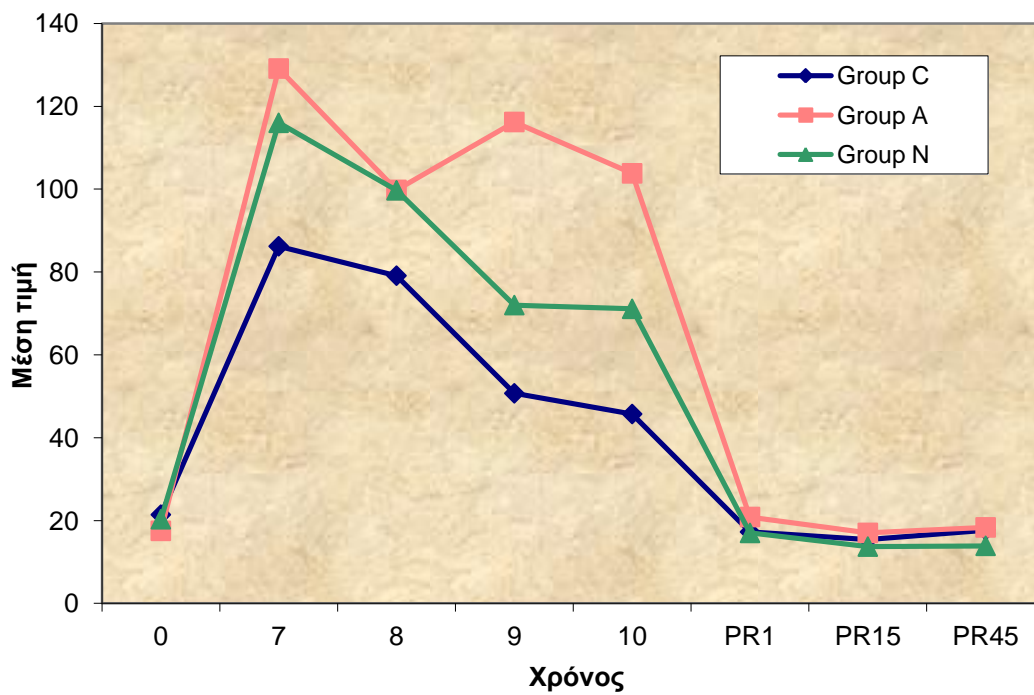
**Χρόνος Pr45 :** Group C vs Group A (  $p=0,001$  ) , Group A vs Group N (  $p=0,0005$  )



*Σύγκριση μεταξύ των ομάδων ως προς την συστολική πίεση δεξιού κόλπου (SPRA)*

Δεν χρησιμοποιούμε το μεικτό 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.

|          | Group C | Group A | Group N |
|----------|---------|---------|---------|
| SPRA0    | 10      | 10      | 10      |
| SPRA7    | 10      | 10      | 10      |
| SPRA8    | 10      | 10      | 10      |
| SPRA9    | 10      | 10      | 10      |
| SPRA10   | 10      | 10      | 10      |
| SPRAPr1  | 8       | 6       | 10      |
| SPRAPr15 | 7       | 6       | 10      |
| SPRAPr45 | 3       | 3       | 9       |



Συγκρίνουμε τις απόλυτες τιμές ανάμεσα στις 3 ομάδες σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά:

| Systolic Pressure Right Atrium |         | N  | Μέση τιμή | Τυπική Απόκλιση | p-value       |
|--------------------------------|---------|----|-----------|-----------------|---------------|
| 0                              | Group C | 10 | 21,40     | 3,47            | 0,102         |
|                                | Group A | 10 | 17,50     | 3,89            |               |
|                                | Group N | 10 | 20,30     | 4,55            |               |
| 7                              | Group C | 10 | 86,20     | 44,49           | <b>0,02</b>   |
|                                | Group A | 10 | 129,10    | 27,89           |               |
|                                | Group N | 10 | 116,00    | 21,35           |               |
| 8                              | Group C | 10 | 79,10     | 24,27           | 0,221         |
|                                | Group A | 10 | 99,80     | 20,81           |               |
|                                | Group N | 10 | 99,70     | 40,56           |               |
| 9                              | Group C | 10 | 50,70     | 25,73           | <b>0,0005</b> |
|                                | Group A | 10 | 116,20    | 19,88           |               |
|                                | Group N | 10 | 72,00     | 35,34           |               |
| 10                             | Group C | 10 | 45,70     | 20,96           | <b>0,0005</b> |
|                                | Group A | 10 | 103,80    | 26,06           |               |
|                                | Group N | 10 | 71,10     | 28,48           |               |
| Pr1                            | Group C | 8  | 17,25     | 5,15            | 0,1           |
|                                | Group A | 6  | 20,83     | 1,83            |               |
|                                | Group N | 10 | 17,00     | 2,26            |               |
| Pr15                           | Group C | 7  | 15,43     | 2,99            | 0,187         |
|                                | Group A | 6  | 17,00     | 2,76            |               |
|                                | Group N | 10 | 13,70     | 3,92            |               |
| Pr45                           | Group C | 3  | 17,67     | 1,53            | 0,285         |
|                                | Group A | 3  | 18,33     | 4,62            |               |
|                                | Group N | 9  | 13,89     | 5,21            |               |

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τις χρονικές εκτιμήσεις 7, 9 και 10. Από τις πολλαπλές συγκρίσεις παρατηρούμε ότι:

**Χρόνος 7 :** Group A vs Group N (  $p=0,020$  )

**Χρόνος 9 :** Group A vs Group N (  $p=0,004$  ), Group C vs Group A (  $p=0,0005$  )

**Χρόνος 10 :** Group A vs Group N (  $p=0,023$  ), Group C vs Group A (  $p=0,0005$  )

Συγκρίνουμε διαχρονικά την SPRA για κάθε ομάδα ξεχωριστά:

|               | Group C   |                 |         |
|---------------|-----------|-----------------|---------|
|               | Μέση τιμή | Τυπική Απόκλιση | p-value |
| SPRA0         | 21,4      | 3,5             | ---     |
| SPRA7 (n=10)  | 86,2      | 44,5            | 0,001   |
| SPRA8 (n=10)  | 79,1      | 24,3            | 0,0005  |
| SPRA9 (n=10)  | 50,7      | 25,7            | 0,007   |
| SPRA10 (n=10) | 45,7      | 21,0            | 0,005   |
| SPRAPr1 (n=8) | 17,3      | 5,1             | 0,031   |
| SPRAPr15(n=7) | 15,4      | 3,0             | 0,001   |
| SPRAPr45(n=3) | 17,7      | 1,5             | 0,109   |

|               | Group A   |                 |         |
|---------------|-----------|-----------------|---------|
|               | Μέση τιμή | Τυπική Απόκλιση | p-value |
| SPRA0         | 17,5      | 3,9             | ---     |
| SPRA7 (n=10)  | 129,1     | 27,9            | 0,0005  |
| SPRA8 (n=10)  | 99,8      | 20,8            | 0,0005  |
| SPRA9 (n=10)  | 116,2     | 19,9            | 0,0005  |
| SPRA10 (n=10) | 103,8     | 26,1            | 0,0005  |
| SPRAPr1 (n=6) | 20,8      | 1,8             | 0,347   |
| SPRAPr15(n=6) | 17,0      | 2,8             | 0,268   |
| SPRAPr45(n=3) | 18,3      | 4,6             | 0,802   |

|               | Group N   |                 |         |
|---------------|-----------|-----------------|---------|
|               | Μέση τιμή | Τυπική Απόκλιση | p-value |
| SPRA0         | 20,3      | 4,5             | ---     |
| SPRA7 (n=10)  | 116,0     | 21,3            | 0,0005  |
| SPRA8 (n=10)  | 99,7      | 40,6            | 0,0005  |
| SPRA9 (n=10)  | 72,0      | 35,3            | 0,001   |
| SPRA10 (n=10) | 71,1      | 28,5            | 0,0005  |
| SPRAPr1 (n=8) | 17,0      | 2,3             | 0,055   |
| SPRAPr15(n=7) | 13,7      | 3,9             | 0,0005  |
| SPRAPr45(n=3) | 13,9      | 5,2             | 0,0005  |

Για να μελετήσουμε τις διαφορές ανάμεσα στις 3 ομάδες της ποσοστιαίας μεταβολής από το baseline στις διάφορες χρονικές εκτιμήσεις χρησιμοποιήθηκε το Kruskal-Wallis test. Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις έγιναν με το Mann-Whitney test.

| Systolic Pressure Right Atrium | Group C | Group A | Group N | p-value      |
|--------------------------------|---------|---------|---------|--------------|
|                                | Median  | Median  | Median  |              |
| 7                              | 273,90  | 660,53  | 425,57  | <b>0,006</b> |
| 8                              | 281,25  | 494,74  | 393,15  | <b>0,024</b> |
| 9                              | 172,26  | 605,56  | 229,29  | <b>0,001</b> |
| 10                             | 147,62  | 551,08  | 267,69  | <b>0,000</b> |
| Pr1                            | -22,48  | 19,35   | -24,40  | <b>0,029</b> |
| Pr15                           | -35,71  | -2,63   | -35,71  | <b>0,041</b> |
| Pr45                           | -20,83  | 16,67   | -29,17  | 0,120        |

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0 σε όλες τις χρονικές εκτιμήσεις εκτός του χρόνου Pr45.

Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν:

**Χρόνος 7 :** Group C vs Group A (  $p=0,002$  ) , Group C vs Group N (  $p=0,043$  )

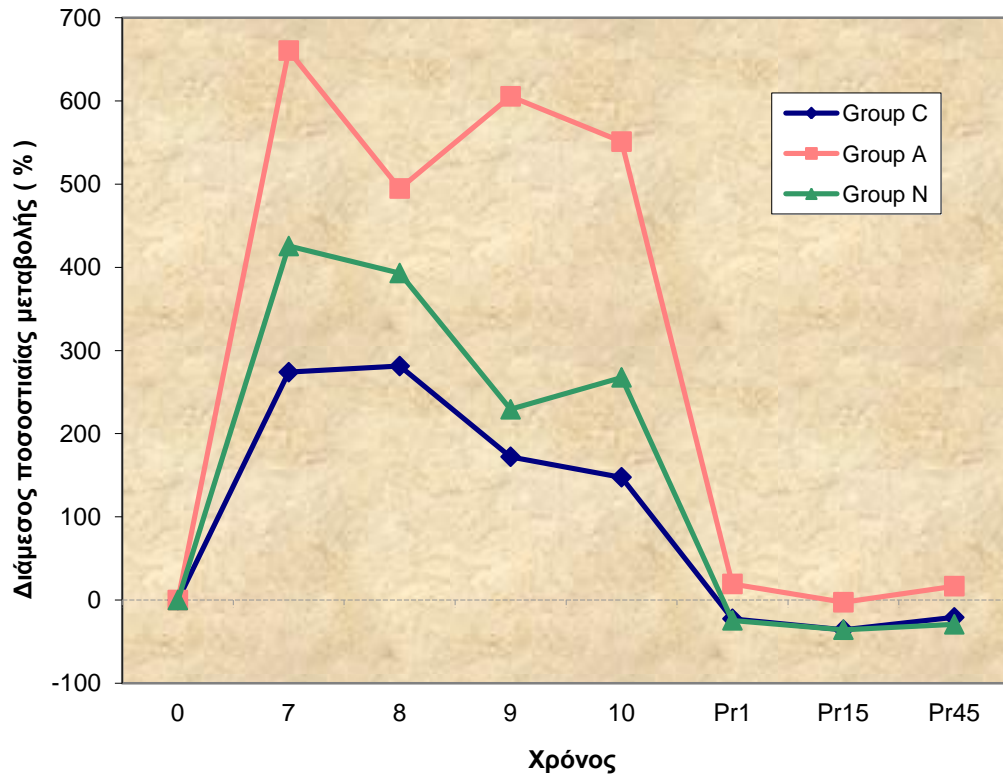
**Χρόνος 8 :** Group C vs Group A (  $p=0,009$  )

**Χρόνος 9 :** Group C vs Group A (  $p=0,0005$  ) , Group A vs Group N (  $p=0,007$  )

**Χρόνος 10 :** Group C vs Group A (  $p=0,0005$  ) , Group A vs Group N (  $p=0,005$  )

**Χρόνος Pr1 :** Group C vs Group A (  $p=0,013$  ) , Group A vs Group N (  $p=0,031$  )

**Χρόνος Pr15 :** Group C vs Group N (  $p=0,001$  ) , Group A vs Group N (  $p=0,0005$  )



Με το μοντέλο της ανάλυσης συνδιακύμανσης, μπορούμε να συγκρίνουμε ανάμεσα στις 3 ομάδες την απόλυτη τιμή της μεταβλητής SPRA σε κάθε χρονική εκτίμηση προσαρμοζόμενη ως προς τις διαφορές που υπάρχουν στον χρόνο 0 ανάμεσα στις ομάδες (θεωρούμε την χρονική εκτίμηση 0 σαν covariate).

| Systolic Pressure Right Atrium |         | N  | Adjusted Mean | 95%CI  |        | p-value       |
|--------------------------------|---------|----|---------------|--------|--------|---------------|
| 7                              | Group C | 10 | 84,29         | 62,14  | 106,43 | <b>0,019</b>  |
|                                | Group A | 10 | 131,66        | 108,99 | 154,33 |               |
|                                | Group N | 10 | 115,35        | 93,81  | 136,89 |               |
| 8                              | Group C | 10 | 77,44         | 57,24  | 97,63  | 0,186         |
|                                | Group A | 10 | 102,03        | 81,36  | 122,71 |               |
|                                | Group N | 10 | 99,13         | 79,49  | 118,78 |               |
| 9                              | Group C | 10 | 51,02         | 32,08  | 69,96  | <b>0,0005</b> |
|                                | Group A | 10 | 115,77        | 96,38  | 135,16 |               |
|                                | Group N | 10 | 72,11         | 53,68  | 90,53  |               |

|      |         |    |        |       |        |               |
|------|---------|----|--------|-------|--------|---------------|
| 10   | Group C | 10 | 43,65  | 26,65 | 60,66  | <b>0,0005</b> |
|      | Group A | 10 | 106,55 | 89,14 | 123,95 |               |
|      | Group N | 10 | 70,40  | 53,86 | 86,95  |               |
| Pr1  | Group C | 8  | 17,15  | 14,44 | 19,85  | 0,101         |
|      | Group A | 6  | 20,93  | 17,85 | 24,00  |               |
|      | Group N | 10 | 17,03  | 14,70 | 19,35  |               |
| Pr15 | Group C | 7  | 14,25  | 11,87 | 16,62  | <b>0,041</b>  |
|      | Group A | 6  | 17,90  | 15,41 | 20,39  |               |
|      | Group N | 10 | 13,99  | 12,10 | 15,87  |               |
| Pr45 | Group C | 3  | 14,21  | 9,46  | 18,96  | <b>0,049</b>  |
|      | Group A | 3  | 20,73  | 16,23 | 25,23  |               |
|      | Group N | 9  | 14,24  | 11,78 | 16,70  |               |

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες απόλυτη τιμή της μεταβλητής SPRA σε κάθε χρονική εκτίμηση εκτός του χρόνου 8 και Pr1 προσαρμοζόμενη ως προς τις διαφορές που υπάρχουν στον χρόνο 0.

Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν:

**Χρόνος 7 :** Group C vs Group A (  $p=0,020$  )

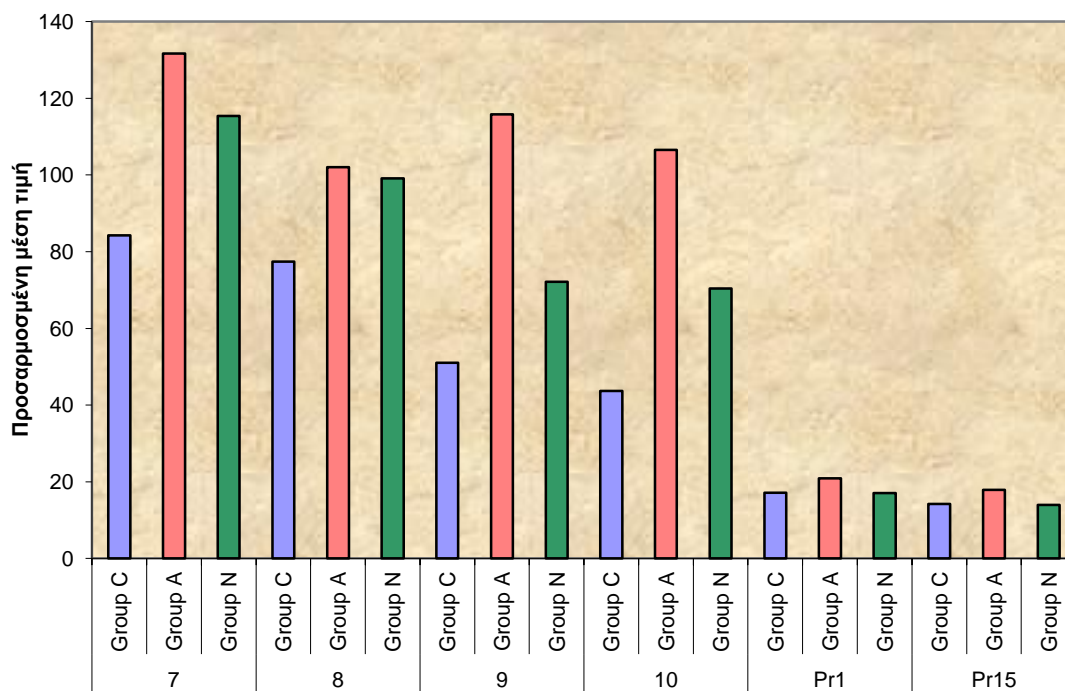
**Χρόνος 9 :** Group C vs Group A (  $p=0,001$  ) , Group A vs Group N (  $p=0,008$  )

**Χρόνος 10 :** Group C vs Group A (  $p=0,001$  ) , Group A vs Group N (  $p=0,016$  )

**Χρόνος Pr1 :** Group A vs Group N (  $p=0,012$  )

**Χρόνος Pr15 :** Group A vs Group N (  $p=0,047$  )

**Χρόνος Pr45 :** Group A vs Group N (  $p=0,050$  )

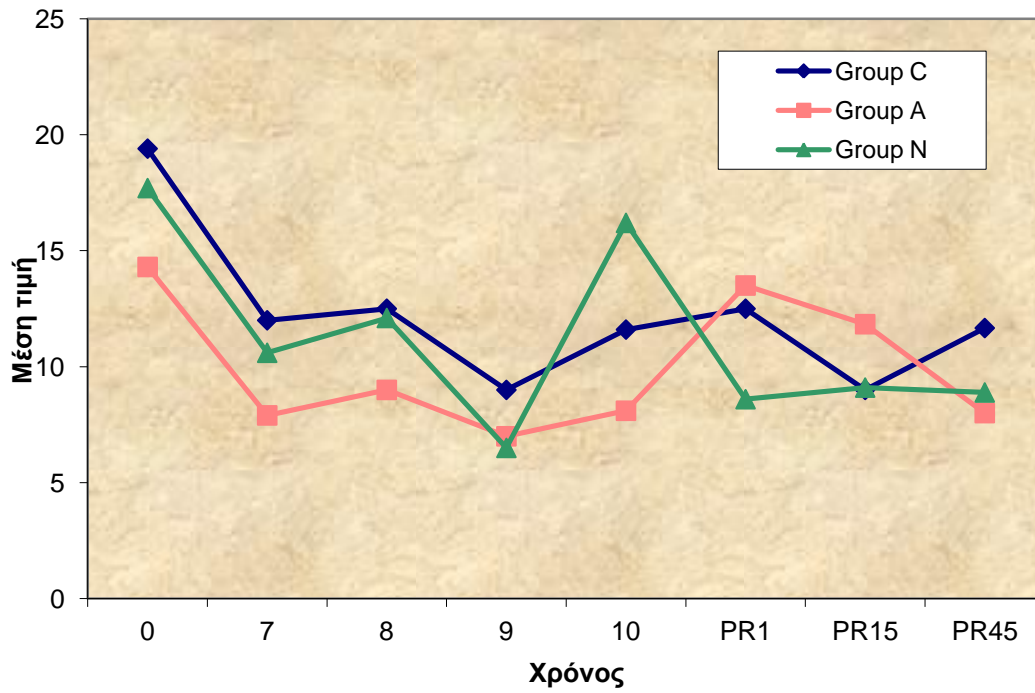


*Σύγκριση μεταξύ των ομάδων ως προς τη διαστολική πίεση δεξιού κόλπου (DPRA)*

Δεν χρησιμοποιούμε το μεικτό 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.

|          | Group C | Group A | Group N |
|----------|---------|---------|---------|
| DPRA0    | 10      | 10      | 10      |
| DPRA7    | 10      | 10      | 10      |
| DPRA8    | 10      | 10      | 10      |
| DPRA9    | 10      | 10      | 10      |
| DPRA10   | 10      | 10      | 10      |
| DPRAPr1  | 8       | 6       | 10      |
| DPRAPr15 | 7       | 6       | 10      |
| DPRAPr45 | 3       | 3       | 9       |





Συγκρίνουμε τις απόλυτες τιμές ανάμεσα στις 3 ομάδες σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά:

| Diastolic Pressure Right Atrium |         | N  | Μέση τιμή | Τυπική Απόκλιση | p-value      |
|---------------------------------|---------|----|-----------|-----------------|--------------|
| 0                               | Group C | 10 | 19,40     | 2,76            | <b>0,009</b> |
|                                 | Group A | 10 | 14,30     | 4,24            |              |
|                                 | Group N | 10 | 17,70     | 3,23            |              |
| 7                               | Group C | 10 | 12,00     | 3,80            | <b>0,038</b> |
|                                 | Group A | 10 | 7,90      | 3,07            |              |
|                                 | Group N | 10 | 10,60     | 3,37            |              |
| 8                               | Group C | 10 | 12,50     | 1,65            | 0,102        |
|                                 | Group A | 10 | 9,00      | 3,65            |              |
|                                 | Group N | 10 | 12,10     | 5,20            |              |
| 9                               | Group C | 10 | 9,00      | 4,59            | 0,281        |
|                                 | Group A | 10 | 7,00      | 2,91            |              |
|                                 | Group N | 10 | 6,50      | 3,14            |              |
| 10                              | Group C | 10 | 11,60     | 5,19            | 0,253        |
|                                 | Group A | 10 | 8,10      | 3,14            |              |
|                                 | Group N | 10 | 16,20     | 17,49           |              |
| Pr1                             | Group C | 8  | 12,50     | 3,66            | <b>0,007</b> |
|                                 | Group A | 6  | 13,50     | 3,56            |              |
|                                 | Group N | 10 | 8,60      | 1,78            |              |
| Pr15                            | Group C | 7  | 9,00      | 6,08            | 0,494        |
|                                 | Group A | 6  | 11,83     | 2,99            |              |
|                                 | Group N | 10 | 9,10      | 4,72            |              |
| Pr45                            | Group C | 3  | 11,67     | 2,52            | 0,440        |
|                                 | Group A | 3  | 8,00      | ,00             |              |
|                                 | Group N | 9  | 8,89      | 4,28            |              |

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τις χρονικές εκτιμήσεις 0, 7 και Pr1. Από τις πολλαπλές συγκρίσεις παρατηρούμε ότι:

**Χρόνος 0 :** Group A vs Group C ( p=0,008 )

**Χρόνος 7 :** Group A vs Group C ( p=0,038 )

**Χρόνος Pr1 :** Group A vs Group N (p=0,013 ), Group C vs Group N ( p=0,035)

Συγκρίνουμε διαχρονικά την DPRA για κάθε ομάδα ξεχωριστά:

|               | Group C   |                 |         |
|---------------|-----------|-----------------|---------|
|               | Μέση τιμή | Τυπική Απόκλιση | p-value |
| DPRA0         | 19,4      | 2,8             | ---     |
| DPRA7 (n=10)  | 12,0      | 3,8             | 0,0005  |
| DPRA8 (n=10)  | 12,5      | 1,6             | 0,0005  |
| DPRA9 (n=10)  | 9,0       | 4,6             | 0,0005  |
| DPRA10 (n=10) | 11,6      | 5,2             | 0,002   |
| DPRAPr1 (n=8) | 12,5      | 3,7             | 0,0005  |
| DPRAPr15(n=7) | 9,0       | 6,1             | 0,003   |
| DPRAPr45(n=3) | 11,7      | 2,5             | 0,042   |

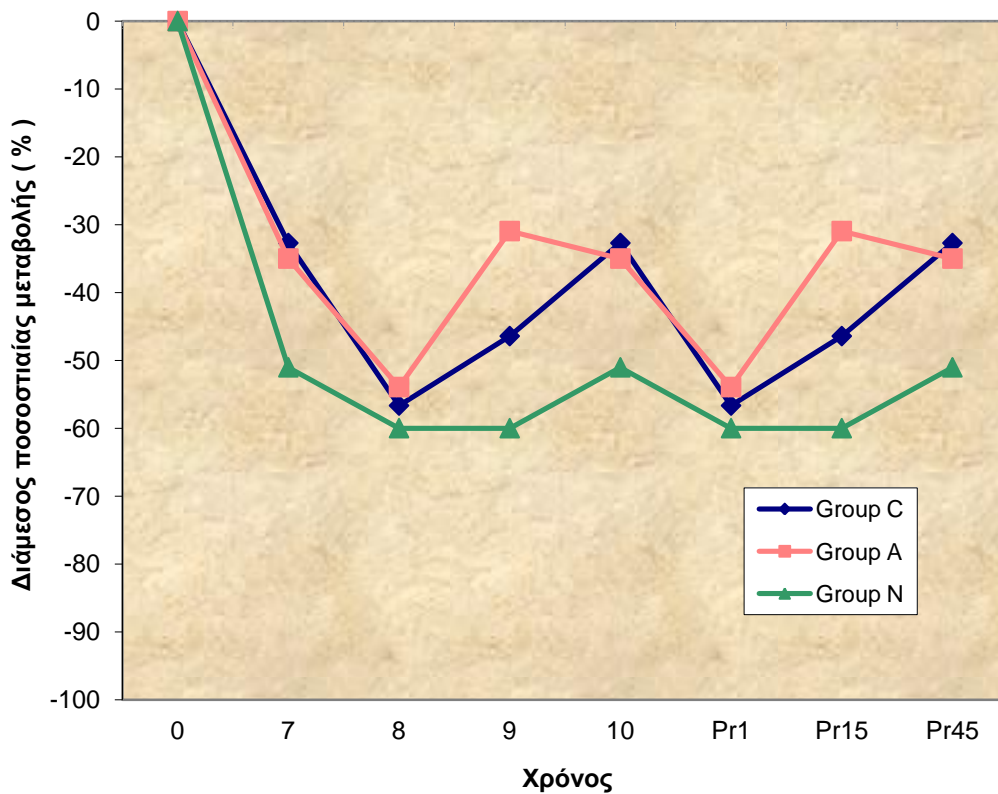
|               | Group A   |                 |         |
|---------------|-----------|-----------------|---------|
|               | Μέση τιμή | Τυπική Απόκλιση | p-value |
| DPRA0         | 14,3      | 4,2             | ---     |
| DPRA7 (n=10)  | 7,9       | 3,1             | 0,003   |
| DPRA8 (n=10)  | 9,0       | 3,7             | 0,006   |
| DPRA9 (n=10)  | 7,0       | 2,9             | 0,001   |
| DPRA10 (n=10) | 8,1       | 3,1             | 0,001   |
| DPRAPr1 (n=6) | 13,5      | 3,6             | 0,579   |
| DPRAPr15(n=6) | 11,8      | 3,0             | 0,316   |
| DPRAPr45(n=3) | 8,0       | ,0              | 0,159   |

|               | Group N   |                 |         |
|---------------|-----------|-----------------|---------|
|               | Μέση τιμή | Τυπική Απόκλιση | p-value |
| DPRA0         | 17,7      | 3,2             | ---     |
| DPRA7 (n=10)  | 10,6      | 3,4             | 0,0005  |
| DPRA8 (n=10)  | 12,1      | 5,2             | 0,001   |
| DPRA9 (n=10)  | 6,5       | 3,1             | 0,0005  |
| DPRA10 (n=10) | 16,2      | 17,5            | 0,788   |
| DPRAPr1 (n=8) | 8,6       | 1,8             | 0,0005  |
| DPRAPr15(n=7) | 9,1       | 4,7             | 0,0005  |
| DPRAPr45(n=3) | 8,9       | 4,3             | 0,0005  |

Για να μελετήσουμε τις διαφορές ανάμεσα στις 3 ομάδες της ποσοστιαίας μεταβολής από το baseline στις διάφορες χρονικές εκτιμήσεις χρησιμοποιήθηκε το Kruskal-Wallis test. Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις έγιναν με το Mann-Whitney test.

| Diastolic Pressure Right Atrium | Group C | Group A | Group N | p-value |
|---------------------------------|---------|---------|---------|---------|
|                                 | Median  | Median  | Median  |         |
| 7                               | -32,71  | -35,00  | -51,03  | 0,696   |
| 8                               | -56,67  | -53,94  | -60,00  | 0,633   |
| 9                               | -46,43  | -30,95  | -60,00  | 0,331   |
| 10                              | -32,71  | -35,00  | -51,03  | 0,997   |
| Pr1                             | -56,67  | -53,94  | -60,00  | 0,180   |
| Pr15                            | -46,43  | -30,95  | -60,00  | 0,123   |
| Pr45                            | -32,71  | -35,00  | -51,03  | 0,280   |

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες της ποσοστιαίας μεταβολής για όλες τις χρονικές εκτιμήσεις.

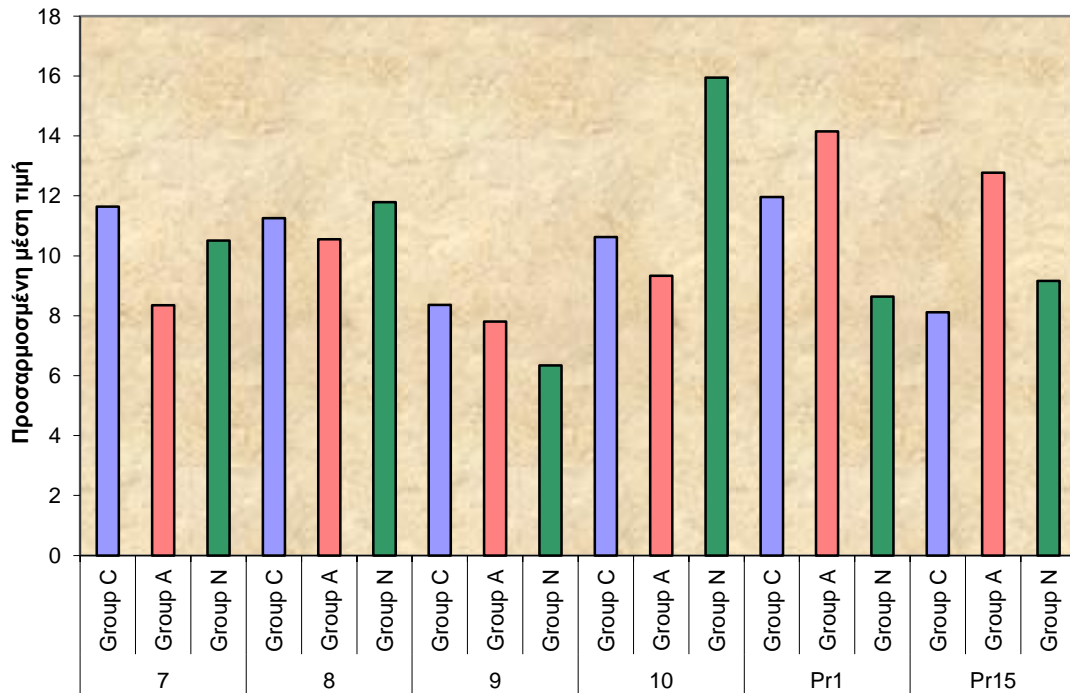


Με το μοντέλο της ανάλυσης συνδιακύμανσης, μπορούμε να συγκρίνουμε ανάμεσα στις 3 ομάδες την απόλυτη τιμή της μεταβλητής DPRA σε κάθε χρονική εκτίμηση προσαρμοζόμενη ως προς τις διαφορές που υπάρχουν στον χρόνο 0 ανάμεσα στις ομάδες (θεωρούμε την χρονική εκτίμηση 0 σαν covariate).

| Diastolic Pressure Thoracic Aorta |         | N  | Adjusted Mean | 95%CI |       | p-value      |
|-----------------------------------|---------|----|---------------|-------|-------|--------------|
| 7                                 | Group C | 10 | 11,64         | 9,22  | 14,05 | 0,211        |
|                                   | Group A | 10 | 8,35          | 5,85  | 10,86 |              |
|                                   | Group N | 10 | 10,51         | 8,26  | 12,76 |              |
| 8                                 | Group C | 10 | 11,26         | 8,92  | 13,60 | 0,747        |
|                                   | Group A | 10 | 10,55         | 8,12  | 12,97 |              |
|                                   | Group N | 10 | 11,79         | 9,61  | 13,97 |              |
| 9                                 | Group C | 10 | 8,36          | 5,87  | 10,85 | 0,435        |
|                                   | Group A | 10 | 7,80          | 5,22  | 10,38 |              |
|                                   | Group N | 10 | 6,34          | 4,02  | 8,66  |              |
| 10                                | Group C | 10 | 10,62         | 3,07  | 18,16 | 0,375        |
|                                   | Group A | 10 | 9,33          | 1,50  | 17,16 |              |
|                                   | Group N | 10 | 15,95         | 8,91  | 23,00 |              |
| Pr1                               | Group C | 8  | 11,96         | 9,60  | 14,33 | <b>0,005</b> |
|                                   | Group A | 6  | 14,15         | 11,40 | 16,91 |              |
|                                   | Group N | 10 | 8,64          | 6,70  | 10,58 |              |
| Pr15                              | Group C | 7  | 8,11          | 3,90  | 12,32 | 0,315        |
|                                   | Group A | 6  | 12,77         | 8,24  | 17,31 |              |
|                                   | Group N | 10 | 9,16          | 5,96  | 12,35 |              |
| Pr45                              | Group C | 3  | 8,67          | 3,38  | 13,96 | 0,652        |
|                                   | Group A | 3  | 11,36         | 5,81  | 16,92 |              |
|                                   | Group N | 9  | 8,77          | 6,37  | 11,16 |              |

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες της απόλυτης τιμής της μεταβλητής DPRA σε την χρονική εκτίμηση Pr1 προσαρμοζόμενη ως προς τις διαφορές που υπάρχουν στον χρόνο 0. Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν:

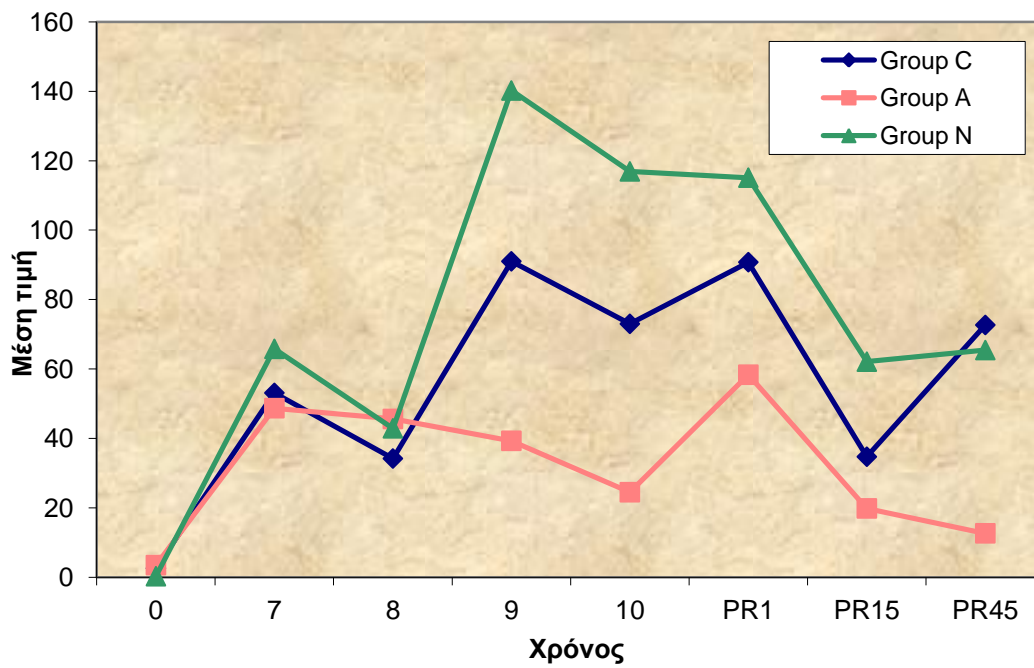
**Χρόνος Pr1 : Group A vs Group N ( p=0,008 )**



*Σύγκριση μεταξύ των ομάδων ως προς την πίεση πλήρωσης των στεφανιαίων (CPP)*

Δεν χρησιμοποιούμε το μεικτό 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.

|         | Group C | Group A | Group N |
|---------|---------|---------|---------|
| CCP0    | 10      | 10      | 10      |
| CCP7    | 10      | 10      | 10      |
| CCP8    | 10      | 10      | 10      |
| CCP9    | 10      | 10      | 10      |
| CCP10   | 10      | 10      | 10      |
| CCPPr1  | 8       | 6       | 10      |
| CCPPr15 | 7       | 6       | 10      |
| CCPPr45 | 3       | 3       | 9       |



Συγκρίνουμε τις απόλυτες τιμές ανάμεσα στις 3 ομάδες σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά:

| Coronary Perfusion Pressure |         | N  | Μέση τιμή | Τυπική Απόκλιση | p-value       |
|-----------------------------|---------|----|-----------|-----------------|---------------|
| 0                           | Group C | 10 | 2,60      | 1,96            | <b>0,027</b>  |
|                             | Group A | 10 | 3,50      | 3,95            |               |
|                             | Group N | 10 | ,30       | ,48             |               |
| 7                           | Group C | 10 | 53,10     | 25,85           | 0,135         |
|                             | Group A | 10 | 48,70     | 16,24           |               |
|                             | Group N | 10 | 65,80     | 12,87           |               |
| 8                           | Group C | 10 | 34,20     | 13,57           | <b>0,146</b>  |
|                             | Group A | 10 | 45,60     | 16,20           |               |
|                             | Group N | 10 | 42,90     | 8,23            |               |
| 9                           | Group C | 10 | 91,00     | 54,42           | <b>0,0005</b> |
|                             | Group A | 10 | 39,30     | 21,57           |               |
|                             | Group N | 10 | 140,20    | 21,13           |               |
| 10                          | Group C | 10 | 73,00     | 39,98           | <b>0,0005</b> |
|                             | Group A | 10 | 24,50     | 14,63           |               |
|                             | Group N | 10 | 116,90    | 24,41           |               |
| Pr1                         | Group C | 8  | 90,75     | 30,55           | <b>0,002</b>  |
|                             | Group A | 6  | 58,33     | 25,05           |               |
|                             | Group N | 10 | 115,10    | 23,18           |               |
| Pr15                        | Group C | 7  | 34,71     | 28,07           | <b>0,002</b>  |
|                             | Group A | 6  | 19,83     | 9,79            |               |
|                             | Group N | 10 | 62,10     | 18,16           |               |
| Pr45                        | Group C | 3  | 72,67     | 28,43           | <b>0,005</b>  |
|                             | Group A | 3  | 12,67     | 9,81            |               |
|                             | Group N | 9  | 65,44     | 9,62            |               |

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για όλες τις χρονικές εκτιμήσεις εκτός της χρονικής εκτίμησης 7. Από τις πολλαπλές συγκρίσεις παρατηρούμε ότι:

**Χρόνος 0 :** Group C vs Group N (  $p=0,028$  ) , Group A vs Group N (  $p=0,015$  )

**Χρόνος 9 :** Group C vs Group N (  $p=0,015$  ) ,Group A vs Group N (  $p=0,0005$  ) , Group C vs Group A (  $p=0,010$  )



**Χρόνος 10 :** Group C vs Group N( $p=0,005$ ) ,Group A vs Group N ( $p=0,0005$ ), Group C vs Group A ( $p=0,002$ )

**Χρόνος Pr1 :** Group A vs Group N (  $p=0,001$  )

**Χρόνος Pr15 :** Group C vs Group A (  $p=0,001$  ) , Group A vs Group N (  $p=0,0005$  )

**Χρόνος Pr45 :** Group C vs Group A (  $p=0,001$  ) , Group A vs Group N (  $p=0,0005$  )

Συγκρίνουμε διαχρονικά την CCP για κάθε ομάδα ξεχωριστά:

|              | Group C   |                 |         |
|--------------|-----------|-----------------|---------|
|              | Μέση τιμή | Τυπική Απόκλιση | p-value |
| CCP0         | 2,6       | 2,0             | ---     |
| CCP7 (n=10)  | 53,1      | 25,8            | 0,0005  |
| CCP8 (n=10)  | 34,2      | 13,6            | 0,0005  |
| CCP9 (n=10)  | 91,0      | 54,4            | 0,001   |
| CCP10 (n=10) | 73,0      | 40,0            | 0,0005  |
| CCPPr1 (n=8) | 90,8      | 30,5            | 0,0005  |
| CCPPr15(n=7) | 34,7      | 28,1            | 0,022   |
| CCPPr45(n=3) | 72,7      | 28,4            | 0,046   |

|              | Group A   |                 |         |
|--------------|-----------|-----------------|---------|
|              | Μέση τιμή | Τυπική Απόκλιση | p-value |
| CCP0         | 3,5       | 4,0             | ---     |
| CCP7 (n=10)  | 48,7      | 16,2            | 0,0005  |
| CCP8 (n=10)  | 45,6      | 16,2            | 0,0005  |
| CCP9 (n=10)  | 39,3      | 21,6            | 0,0005  |
| CCP10 (n=10) | 24,5      | 14,6            | 0,001   |
| CCPPr1 (n=6) | 58,3      | 25,0            | 0,004   |
| CCPPr15(n=6) | 19,8      | 9,8             | 0,033   |
| CCPPr45(n=3) | 12,7      | 9,8             | 0,584   |

|              | Group N   |                 |         |
|--------------|-----------|-----------------|---------|
|              | Μέση τιμή | Τυπική Απόκλιση | p-value |
| CCP0         | ,3        | ,5              | ---     |
| CCP7 (n=10)  | 65,8      | 12,9            | 0,0005  |
| CCP8 (n=10)  | 42,9      | 8,2             | 0,0005  |
| CCP9 (n=10)  | 140,2     | 21,1            | 0,0005  |
| CCP10 (n=10) | 116,9     | 24,4            | 0,0005  |
| CCPPr1 (n=8) | 115,1     | 23,2            | 0,0005  |
| CCPPr15(n=7) | 62,1      | 18,2            | 0,0005  |
| CCPPr45(n=3) | 65,4      | 9,6             | 0,0005  |

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά του χρόνου 0 με όλες τις υπόλοιπες χρονικές εκτιμήσεις.

Για να μελετήσουμε τις διαφορές ανάμεσα στις 3 ομάδες της ποσοστιαίας μεταβολής από το baseline στις διάφορες χρονικές εκτιμήσεις χρησιμοποιήθηκε το Kruskal-Wallis test. Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις έγιναν με το Mann-Whitney test.

| Coronary Perfusion Pressure | Group C | Group A | Group N  | p-value      |
|-----------------------------|---------|---------|----------|--------------|
|                             | Median  | Median  | Median   |              |
| 7                           | 1733,33 | 1700,00 | 8000,00  | <b>0,023</b> |
| 8                           | 916,67  | 1462,50 | 5300,00  | <b>0,001</b> |
| 9                           | 3070,00 | 444,44  | 15300,00 | <b>0,006</b> |
| 10                          | 2720,00 | 233,33  | 10300,00 | <b>0,002</b> |
| Pr1                         | 2416,67 | 766,67  | 12100,00 | <b>0,029</b> |
| Pr15                        | 950,00  | 166,67  | 7200,00  | <b>0,009</b> |
| Pr45                        | 2300,00 | -22,22  | 7200,00  | <b>0,026</b> |

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0 σε όλες τις χρονικές εκτιμήσεις.

Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν:

**Χρόνος 7 :** Group C vs Group N (  $p=0,012$  ) , Group A vs Group N (  $p=0,012$  )

**Χρόνος 8 :** Group C vs Group N (  $p=0,010$  ) , Group A vs Group N (  $p=0,025$  )

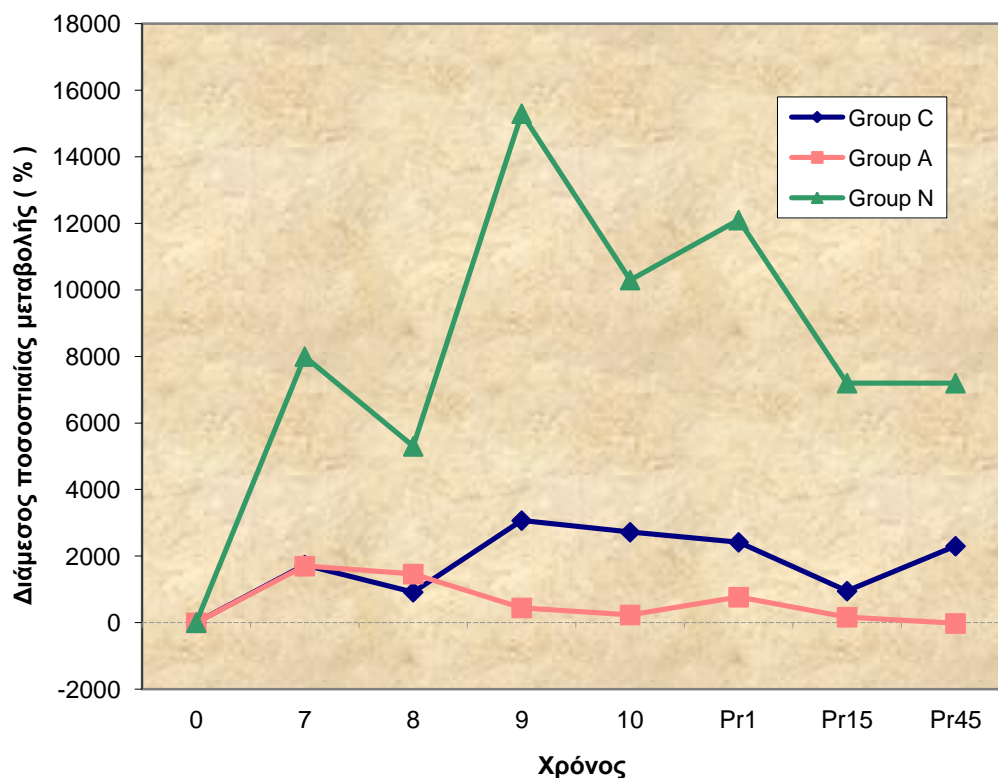
**Χρόνος 9 :** Group C vs Group N( $p=0,012$ ) ,Group A vs Group N ( $p=0,012$ ), Group C vs Group A( $p=0,05$ )

**Χρόνος 10 :** Group C vs Group N( $p=0,012$ ) ,Group A vs Group N ( $p=0,012$ ), Group C vs Group A( $p=0,005$ )

**Χρόνος Pr1 :** Group C vs Group N (  $p=0,052$  ) , Group A vs Group N (  $p=0,036$  )

**Χρόνος Pr15 :** Group C vs Group N( $p=0,017$ ) ,Group A vs Group N ( $p=0,036$ ), Group C vs Group A( $p=0,05$ )

**Χρόνος Pr45 :** Group C vs Group N( $p=0,046$ ) ,Group A vs Group N ( $p=0,046$ ), Group C vs Group A( $p=0,043$ )



Με το μοντέλο της ανάλυσης συνδιακύμανσης, μπορούμε να συγκρίνουμε ανάμεσα στις 3 ομάδες την απόλυτη τιμή της μεταβλητής CPP σε κάθε χρονική εκτίμηση προσαρμοζόμενη ως προς τις διαφορές που υπάρχουν στον χρόνο 0 ανάμεσα στις ομάδες (θεωρούμε την χρονική εκτίμηση 0 σαν covariate).

| Coronary Perfusion Pressure |         | N  | Adjusted Mean | 95%CI  |        | p-value       |
|-----------------------------|---------|----|---------------|--------|--------|---------------|
| 7                           | Group C | 10 | 51,85         | 39,95  | 63,75  | <b>0,029</b>  |
|                             | Group A | 10 | 45,04         | 32,61  | 57,48  |               |
|                             | Group N | 10 | 70,70         | 57,80  | 83,61  |               |
| 8                           | Group C | 10 | 33,65         | 25,16  | 42,15  | <b>0,121</b>  |
|                             | Group A | 10 | 44,00         | 35,12  | 52,88  |               |
|                             | Group N | 10 | 45,05         | 35,84  | 54,25  |               |
| 9                           | Group C | 10 | 89,04         | 66,19  | 111,90 | <b>0,0005</b> |
|                             | Group A | 10 | 33,57         | 9,69   | 57,45  |               |
|                             | Group N | 10 | 147,88        | 123,11 | 172,66 |               |
| 10                          | Group C | 10 | 71,88         | 53,45  | 90,31  | <b>0,0005</b> |
|                             | Group A | 10 | 21,22         | 1,96   | 40,48  |               |
|                             | Group N | 10 | 121,30        | 101,32 | 141,28 |               |
| Pr1                         | Group C | 8  | 91,46         | 71,31  | 111,61 | <b>0.041</b>  |
|                             | Group A | 6  | 61,14         | 33,82  | 88,45  |               |
|                             | Group N | 10 | 112,85        | 91,45  | 134,24 |               |
| Pr15                        | Group C | 7  | 34,34         | 17,81  | 50,87  | <b>0.016</b>  |
|                             | Group A | 6  | 17,91         | -3,58  | 39,39  |               |
|                             | Group N | 10 | 63,52         | 47,14  | 79,90  |               |
| Pr45                        | Group C | 3  | 65,23         | 51,02  | 79,43  | <b>0,0005</b> |
|                             | Group A | 3  | 5,85          | 2,3    | 10,05  |               |
|                             | Group N | 9  | 91,48         | 73,19  | 109,76 |               |

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες της απόλυτης τιμής της μεταβλητής CCP σε κάθε χρονική εκτίμηση εκτός του χρόνου 8 προσαρμοζόμενη ως προς τις διαφορές που υπάρχουν στον χρόνο 0 .Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν:

**Χρόνος 7 :** Group A vs Group N (  $p=0,030$  )

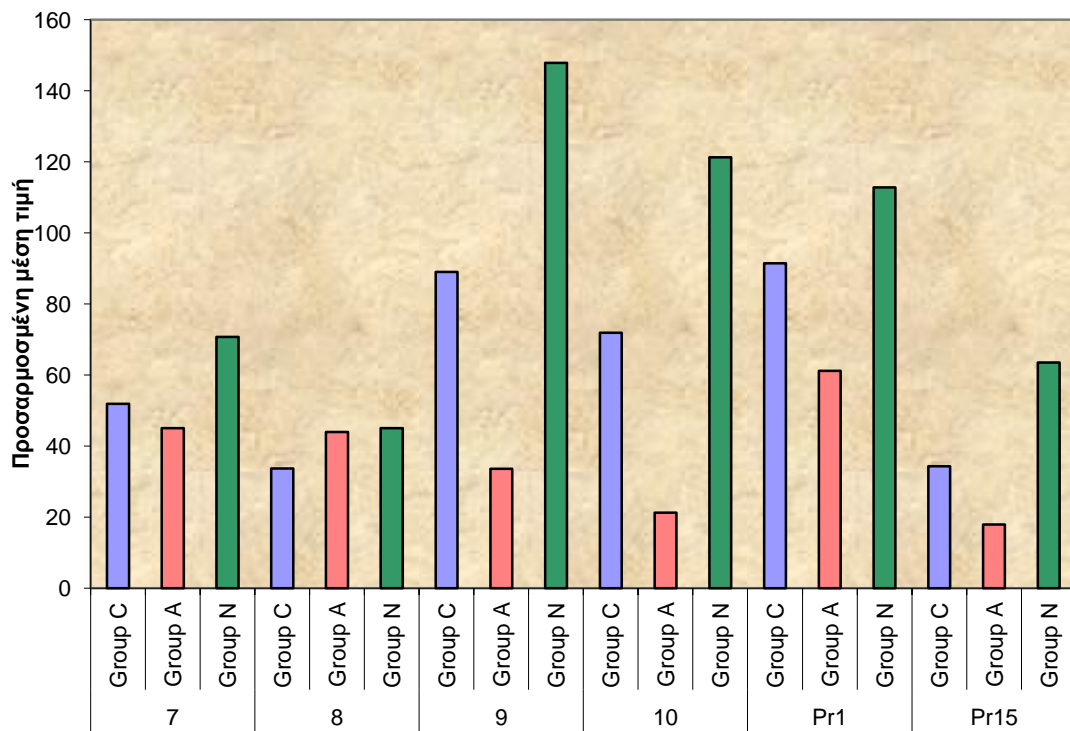
**Χρόνος 9 :** Group C vs Group N (  $p=0,005$  ), Group A vs Group N (  $p=0,0005$  ), Group C vs Group A (  $p=0,005$  )

**Χρόνος 10 :** Group C vs Group N (  $p=0,002$  ), Group A vs Group N (  $p=0,0005$  ), Group C vs Group A (  $p=0,003$  )

**Χρόνος Pr1 :** Group A vs Group N (  $p=0,039$  )

**Χρόνος Pr15 :** Group C vs Group N (  $p=0,062$  ), Group A vs Group N (  $p=0,018$  )

**Χρόνος Pr45 :** Group C vs Group A (  $p=0,0005$  ), Group A vs Group N (  $p=0,001$  )



*Σύγκριση μεταξύ των ομάδων ως προς το NEUROLOGICAL SCORE*

|                       |         | N  | Mean  | SD    | p-value      |
|-----------------------|---------|----|-------|-------|--------------|
| Neurological<br>score | Group C | 10 | 25,00 | 42,49 | <b>0,050</b> |
|                       | Group A | 10 | 0,00  | ,00   |              |
|                       | Group N | 10 | 90,00 | 31,62 |              |

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τον δείκτη Neurological Score ( $p=0,05$ ). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορές ανάμεσα στην ομάδα N με τις ομάδες C ( $p=0,007$ ) και A ( $p=0,0005$ ) αντίστοιχα.

*Σύγκριση μεταξύ των ομάδων ως προς τον αριθμό των απινιδισμών (DEFIB)*

|       |         | N  | Mean | SD   | p-value       |
|-------|---------|----|------|------|---------------|
| DEFIB | Group C | 8  | 1,25 | 0,46 | <b>0,0005</b> |
|       | Group A | 6  | 2,50 | 0,55 |               |
|       | Group N | 10 | 1,00 | 0,00 |               |

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τον δείκτη DEFIB ( $p=0,0005$ ). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορές ανάμεσα στην ομάδα A με τις ομάδες C ( $p=0,0005$ ) και N ( $p=0,0005$ ) αντίστοιχα.

*Σύγκριση μεταξύ των ομάδων ως προς την κοιλιακή ταχυκαρδία (VT) μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας*

|         |   | VT     |       | P-value      |
|---------|---|--------|-------|--------------|
|         |   | No     | Yes   |              |
| Group C | n | 4      | 4     | <b>0.091</b> |
|         | % | 50,0%  | 50,0% |              |
| Group A | n | 6      | 0     |              |
|         | % | 100,0% | 0,0%  |              |
| Group N | n | 5      | 5     |              |
|         | % | 50,0%  | 50,0% |              |

Υπάρχει τάση για στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για το δείκτη VT ( $p=0,091$ ). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν τάση για στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο Group A με τα Group C ( $p=0,085$ ) και Group N ( $p=0,093$ ).

*Σύγκριση μεταξύ των ομάδων ως προς τη δόση αδρεναλίνης (ADRENALINE)*

|            |         | N  | Mean | SD   | p-value       |
|------------|---------|----|------|------|---------------|
| ADRENALINE | Group C | 10 | 0,32 | 0,17 | <b>0,0005</b> |
|            | Group A | 10 | 0,48 | 0,10 |               |
|            | Group N | 10 | 0,20 | 0,00 |               |

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τον δείκτη ADRENALINE ( $p=0,0005$ ). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορές ανάμεσα στην ομάδα A με τις ομάδες C ( $p=0,012$ ) και N ( $p=0,0005$ ) αντίστοιχα.

*Σύγκριση μεταξύ των ομάδων ως προς τη διάρκεια της ΚΑΑ (TIME TO ROSC)*

|              |         | N  | Mean | SD   | p-value       |
|--------------|---------|----|------|------|---------------|
| Time to ROSC | Group C | 8  | 4,50 | 0,93 | <b>0,0005</b> |
|              | Group A | 6  | 7,00 | 1,10 |               |
|              | Group N | 10 | 4,00 | 0,00 |               |

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τον δείκτη TIME TO ROSC ( $p=0,0005$ ). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορές ανάμεσα στην ομάδα A με τις ομάδες C ( $p=0,0005$ ) και N ( $p=0,0005$ ) αντίστοιχα.

*Ανάλυση της καρδιακής συχνότητας (HR) μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας*

|                  | Μέση τιμή  | Τυπική Απόκλιση | p-value           |
|------------------|------------|-----------------|-------------------|
| PR1              |            |                 |                   |
| Group C ( v=8 )  | 198,63 *** | 29,94           | <b>&lt;0,0005</b> |
| Group A ( v=6 )  | 127,50     | 25,32           |                   |
| Group N ( v=10 ) | 195,20***  | 19,01           |                   |
| PR15             |            |                 |                   |
| Group C ( v=7 )  | 110,43     | 45,79           | 0.102             |
| Group A ( v=6 )  | 89,83      | 14,61           |                   |
| Group N ( v=10 ) | 124,40     | 18,06           |                   |
| PR45             |            |                 |                   |
| Group C ( v=3 )  | 151,33**   | 39,21           | <b>0.006</b>      |
| Group A ( v=3 )  | 67,00      | 8,66            |                   |
| Group N ( v=9 )  | 114,11*    | 24,81           |                   |

\*\*\*  $p<0,0005$  vs Group A ,

\*\*  $p<0,005$  vs Group A

\*  $p<0,05$  vs Group A



Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τις χρονικές εκτιμήσεις PR1 ( $p < 0,0005$ ) και PR45 ( $p = 0,006$ ). Από τις πολλαπλές συγκρίσεις παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα A με τις ομάδες C και N και για τις 2 παραπάνω χρονικές εκτιμήσεις.

## 5. Αποτελέσματα

Δεν σημειώθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στις αιμοδυναμικές παραμέτρους και στα αέρια αίματος κατά τις αρχικές (baseline) μετρήσεις μεταξύ των τριών ομάδων.

| Παράμετροι                     | Ομάδα nifekalant | Ομάδα<br>αμιωδαρόνης | Ομάδα μαρτύρων |
|--------------------------------|------------------|----------------------|----------------|
| <b>HR (bpm)</b>                | 108 ± 21         | 122 ± 19             | 120 ± 22       |
| <b>SAP (mmHg)</b>              | 118 ± 13         | 114 ± 16             | 111 ± 20       |
| <b>DAP (mmHg)</b>              | 95 ± 14          | 96 ± 11              | 90 ± 27        |
| <b>SRAP (mmHg)</b>             | 15 ± 5           | 14 ± 4               | 15 ± 5         |
| <b>DRAP (mmHg)</b>             | 9 ± 3            | 9 ± 2                | 10 ± 4         |
| <b>pH</b>                      | 7.46 ± 0.06      | 7.41 ± 0.08          | 7.40 ± 0.10    |
| <b>PaO<sub>2</sub> (mmHg)</b>  | 119 ± 19         | 103 ± 23             | 117 ± 60       |
| <b>PaCO<sub>2</sub> (mmHg)</b> | 35 ± 5           | 43 ± 9               | 42 ± 11        |
| <b>HCO<sub>3</sub> (mEq/L)</b> | 25.0 ± 3.2       | 26.7 ± 2.4           | 24.9 ± 3.0     |

HR, καρδιακή συχνότητα; SAP, συστολική πίεση αορτής; DAP, διαστολική πίεση αορτής; SRAP, συστολική πίεση δεξιού κόλπου; DRAP, διαστολική πίεση δεξιού κόλπου

Δεν υπήρχε διαφορά στη SAP κατά τα πρώτα 2 λεπτά της ΚΑΑ αλλά στο τρίτο και τέταρτο λεπτό η SAP ήταν υψηλότερη σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο στην ομάδα του nifekalant [N vs A ( $p < 0.001$ ), N vs C ( $p = 0.002$ )]. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στη SAP μεταξύ της ομάδας nifekalant και της ομάδας μαρτύρων κατά την άμεση περίοδο μετά την αναζωογόνηση. Εντούτοις η SAP ήταν υψηλότερη με το nifekalant σε σχέση με την αμιωδαρόνη στο 1ο ( $p = 0.018$ ), 15ο ( $p = 0.005$ ) και στο 45ο λεπτό ( $p < 0.001$ ) μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας. Η διαστολική αορτική πίεση (DAP) ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα nifekalant στο 1ο λεπτό [N vs A ( $p = 0.006$ ), N vs C ( $p = 0.002$ )], στο 3ο λεπτό [N vs A ( $p < 0.001$ ), N vs C ( $p = 0.001$ )] και στο 4ο λεπτό της ΚΑΑ [N vs A ( $p < 0.001$ ), N vs C ( $p = 0.002$ )] και κατά τη διάρκεια της άμεσης περιόδου μετά την αναζωογόνηση [1ο λεπτό: N vs A ( $p = 0.012$ ), 15ο λεπτό: N vs A

( $p=0.001$ ), N vs C ( $p=0.009$ ), 45ο λεπτό: N vs A ( $p<0.001$ )]. Σε συμφωνία με τα παραπάνω αποτελέσματα σημειώθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στην πίεση πλήρωσης των στεφανιαίων κατά τη διάρκεια της ΚΑΑ υπέρ της ομάδας nifekalant. Η καρδιακή συχνότητα ήταν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα αμιωδαρόνης κατά την άμεση περίοδο μετά την αναζωογόνηση, στο 1ο και στο 45ο λεπτό μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας ( $p<0.001$  και  $p=0.006$ , αντίστοιχα).

Δεν σημειώθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στο ποσοστό ανάκτησης αυτόματης κυκλοφορίας μεταξύ των ομάδων nifekalant, αμιωδαρόνης και μαρτύρων (10/10, 6/10, 8/10 αντίστοιχα, N vs A  $p=0.087$ , N vs C  $p=0.474$ ). Παρ' όλα αυτά το nifekalant ήταν ανώτερο σε σχέση με την αμιωδαρόνη όσον αφορά στον αριθμό των απινιδισμών που χρειάστηκαν για τον τερματισμό της κοιλιακής μαρμαρυγής, στο χρόνο επίτευξης ανάκτησης της αυτόματης κυκλοφορίας (διάρκεια ΚΑΑ) και στη δόση της αδρεναλίνης.

|                              | <b>Ομάδα N</b> | <b>Ομάδα A</b> | <b>Ομάδα C</b> |
|------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| <b>Αριθμός απινιδισμών</b>   | 1.00 ± 0.00*   | 2.50 ± 0.55    | 1.25 ± 0.46*   |
| <b>Διάρκεια ΚΑΑ (min)</b>    | 4.00 ± 0.00*   | 7.00 ± 1.10    | 4.50 ± 0.93*   |
| <b>Δόση αδρεναλίνης (mg)</b> | 0.20 ± 0.00*   | 0.48 ± 0.10    | 0.32 ± 0.17**  |

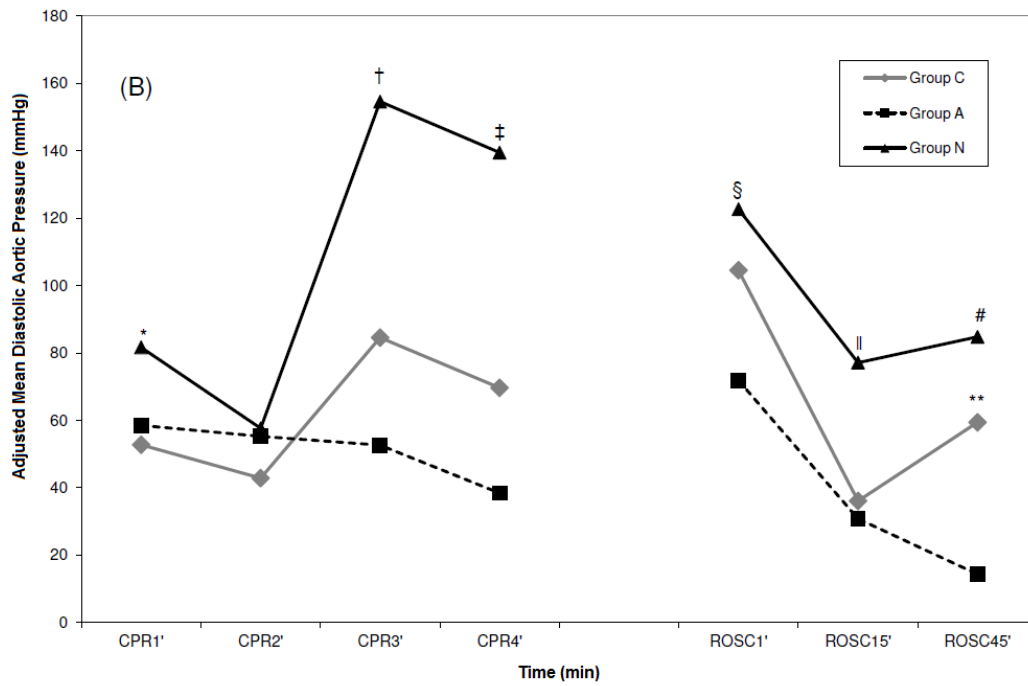
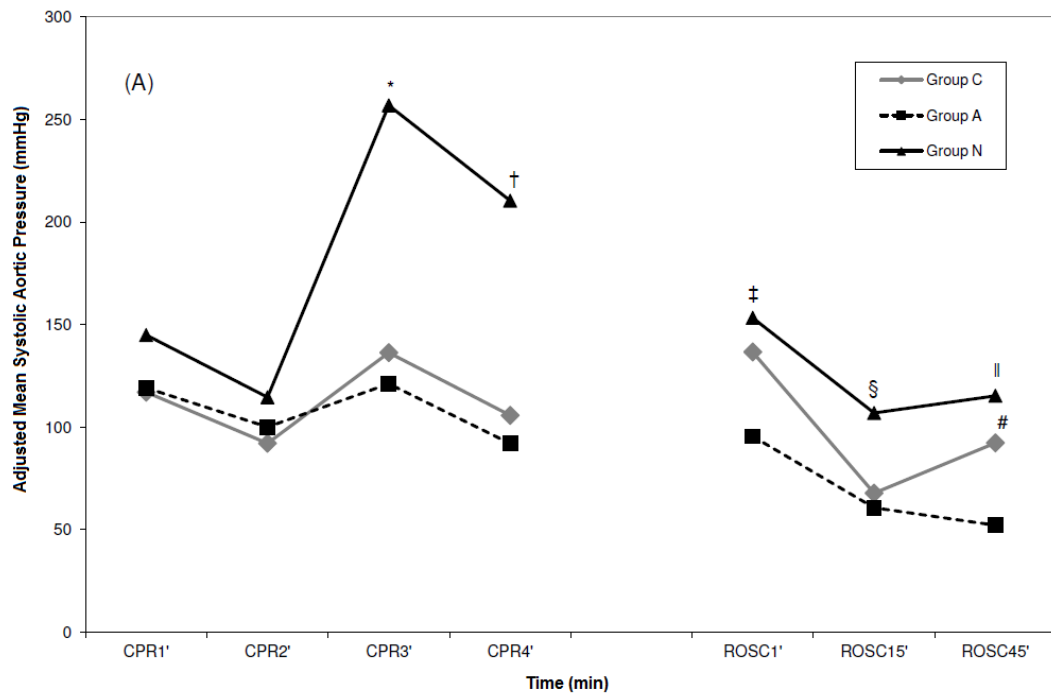
\* $p<0.001$  vs Ομάδα A, \*\* $p=0.012$  vs Ομάδα A

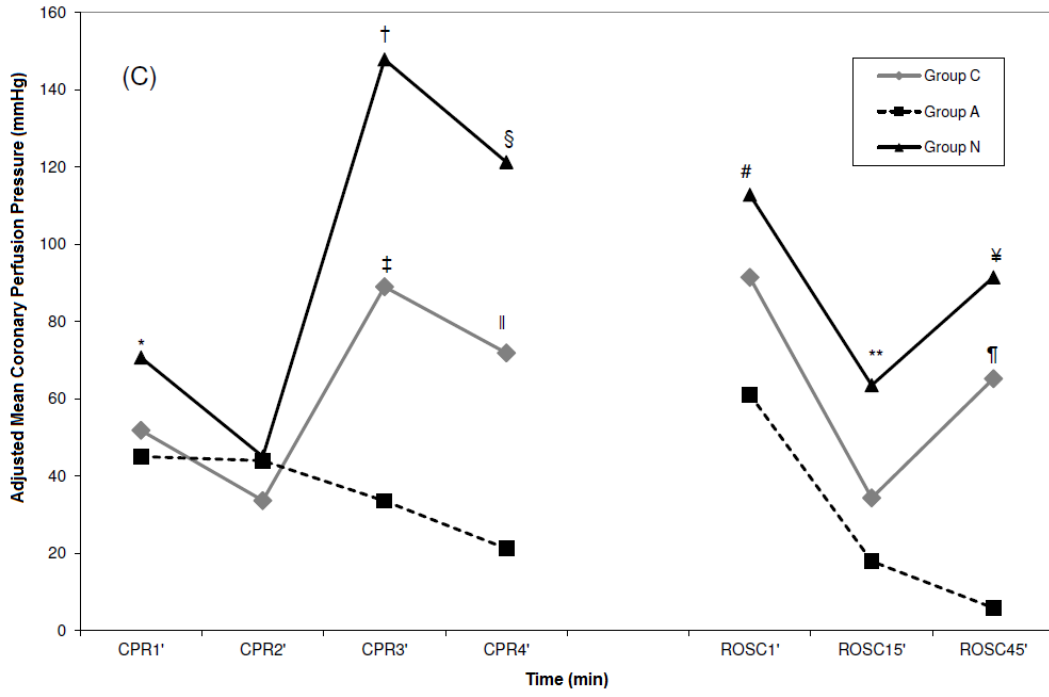
Η αμιωδαρόνη παρουσίασε αριθμητική αλλά όχι στατιστικώς σημαντική υπεροχή ως προς την πρόληψη κοιλιακής ταχυκαρδίας κατά τη διάρκεια της άμεσης περιόδου μετά την αναζωογόνηση σε σύγκριση με το nifekalant (0/6 έναντι 5/10

αντίστοιχα,  $p=0.093$ ). Ωστόσο τα επεισόδια κοιλιακής ταχυκαρδίας στην ομάδα nifekalant ήταν αυτοπεριοριζόμενα και ως εκ τούτου δεν επηρέασαν την επιβίωση στις 48 ώρες.

Το ποσοστό επιβίωσης στις 48 ώρες ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερο για το nifekalant σε σύγκριση με την αμιωδαρόνη και την ομάδα μαρτύρων (9/10 έναντι 0/10 έναντι 3/10 αντίστοιχα, N vs A:  $p<0.001$ , N vs C:  $p=0.02$ ), ενώ δεν σημειώθηκε διαφορά μεταξύ αμιωδαρόνης και μαρτύρων ( $p=0.211$ ). Είναι ενδιαφέρον να αναφερθεί ότι όλοι οι θάνατοι και στις 3 ομάδες συνέβησαν κατά την άμεση περίοδο μετά την αναζωογόνηση, δηλαδή μέσα στις πρώτες 6 ώρες μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας, λόγω αιμοδυναμικής αστάθειας. Η νευρολογική έκβαση στις 48 ώρες ήταν άριστη για την ομάδα nifekalant ενώ στην ομάδα μαρτύρων δύο ζώα είχαν άριστη έκβαση και ένα είχε μέτρια νευρολογική έκβαση.

Διαγράμματα συστολικών πιέσεων αορτής (A), διαστολικών πιέσεων αορτής (B) και πίεσης πλήρωσης των στεφανιαίων (C) κατά τη διάρκεια της ΚΑΑ (1<sup>ο</sup>, 2<sup>ο</sup>, 3<sup>ο</sup>, 4<sup>ο</sup> λεπτό) και μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας (ROSC) (1<sup>ο</sup>, 25<sup>ο</sup>, 45<sup>ο</sup> λεπτό) για τις 3 ομάδες:





## 6. Συζήτηση

Η παραπάνω μελέτη δείχνει ότι το nifekalant υπερτερεί έναντι της αμιωδαρόνης ως προς τη 48ωρη επιβίωση καθώς και ως προς διάφορες αιμοδυναμικές παραμέτρους κατά τη διάρκεια της ΚΑΑ και κατά την άμεση περίοδο μετά την αναζωογόνηση. Σύμφωνα με όσα γνωρίζουμε είναι η πρώτη φορά που ανακοινώνονται παρόμοια αποτελέσματα στη βιβλιογραφία. Μια σχετική μελέτη που έχει πραγματοποιηθεί σε ζώα [47], δεν κατόρθωσε να αποδείξει ότι υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ του nifekalant και της αμιωδαρόνης, όσον αφορά στη ROSC και τη 48ωρη επιβίωση, σε χοίρειο μοντέλο κοιλιακής μαρμαρυγής διάρκειας 4 λεπτών. Αυτή η φαινομενική ανακολουθία στα αποτελέσματα μεταξύ των 2 μελετών μπορεί στην πραγματικότητα να αποτελεί ένα πολύ ενδιαφέρον εύρημα το οποίο είναι συμβατό με την παθοφυσιολογία της κοιλιακής μαρμαρυγής. Σύμφωνα με το χρονο-ευαίσθητο μοντέλο 3-φάσεων η κοιλιακή μαρμαρυγή περιλαμβάνει: α) την ηλεκτρική φάση, η οποία αντιστοιχεί στο χρονικό διάστημα από τη στιγμή της καρδιακής ανακοπής μέχρι και 4 λεπτά μετά από αυτήν, β) την αιμοδυναμική φάση, η οποία αφορά στο χρονικό διάστημα από τα 4 μέχρι και τα 10 λεπτά από την καρδιακή ανακοπή και γ) τη μεταβολική φάση η οποία αρχίζει μετά από τα 10 λεπτά [65]. Κάθε καίρια παρέμβαση, ανάλογα με τη φάση της καρδιακής ανακοπής που εφαρμόζεται, μπορεί να επηρεάσει την τελική έκβαση. Η έγκαιρη απινίδωση κατά τη διάρκεια της ηλεκτρικής φάσης αποτελεί την πιο αποτελεσματική θεραπεία, ενώ κατά την αιμοδυναμική φάση άλλου είδους παρεμβάσεις όπως η υψηλής ποιότητας ΚΑΑ που πραγματοποιείται για να αυξηθεί η CPP και η χορήγηση φαρμάκων που ενισχύουν την αποτελεσματικότητα της απινίδωσης, πιθανόν να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο [66]. Συνεπώς, φαίνεται ότι στο δικό μας παρατεταμένο (8 λεπτών) μοντέλο κοιλιακής μαρμαρυγής, η χορήγηση του nifekalant βελτίωσε την

αποτελεσματικότητα της απινίδωσης οδηγώντας σε σημαντικότερο όφελος ως προς την επιβίωση συγκρινόμενο με εκείνο της αμιωδαρόνης. Αντίθετα, στο μοντέλο των 4 λεπτών κοιλιακής μαρμαρυγής η υπεροχή αυτή του nifekalant επισκιάστηκε από το γεγονός ότι κατά τη διάρκεια της ηλεκτρικής φάσης η πιθανότητα επιτυχούς απινίδωσης είναι ούτως ή άλλως αρκετά υψηλή.

Υπάρχει μόνο μία βιβλιογραφική αναφορά στην αριθμητική αλλά όχι στατιστικά σημαντική υπεροχή της αμιωδαρόνης σε σχέση με το nifekalant όσον αφορά στη ROSC και την επιβίωση μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο σε ασθενείς με εξω-νοσοκομειακή κοιλιακή μαρμαρυγή [45]. Μια πρόσφατα δημοσιευμένη μη τυχαιοποιημένη μελέτη αναφέρει ότι δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στο nifekalant και στην αμιωδαρόνη ως προς τη ROSC και την επιβίωση μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο σε ασθενείς με ανθεκτική στην απινίδωση κοιλιακή μαρμαρυγή [46]. Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον το γεγονός ότι και στις δύο μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ανθρώπους, όσο και στη δική μας μελέτη, επιτεύχθηκε ROSC σε συντομότερο χρονικό διάστημα στην ομάδα στην οποία είχε χορηγηθεί nifekalant.

Η χορήγηση nifekalant είτε αμιωδαρόνης από μόνη της δεν είναι δυνατόν να ανατάξει την κοιλιακή μαρμαρυγή. Παρόλα αυτά το nifekalant και όχι η αμιωδαρόνη κατόρθωσε να βελτιώσει την αποτελεσματικότητα της απινίδωσης όπως αυτή καταδεικνύεται από τον αριθμό των shock τα οποία χρειάστηκαν για την επαναφορά ρυθμού συμβατού με τη ζωή. Όλα τα ζώα στην ομάδα του nifekalant πέτυχαν ROSC μετά το 1<sup>ο</sup> shock. Αυτό το εύρημα είναι συμβατό με προηγούμενες αναφορές οι οποίες, χρησιμοποιώντας τον ουδό απινίδωσης [51] και το χρονικό διάστημα που διαμεσολάβησε μέχρι την επίτευξη ROSC μετά τη χορήγηση του φαρμάκου ως έμμεσο δείκτη [45, 46], έδειξαν ότι η απινίδωση είναι αποτελεσματικότερη μετά τη χορήγηση του nifekalant. Η επιβεβαίωση των παραπάνω δεδομένων έχει μεγάλη



κλινική αξία διότι το nifekalant θα μπορούσε να αποτελέσει ένα ισχυρό αντιαρρυθμικό φάρμακο, ιδανικό για την μετατροπή της ανθεκτικής στην απινίδωση κοιλιακής μαρμαρυγής σε έναν οργανωμένο ρυθμό. Επιπλέον, η γρήγορη μετατροπή της κοιλιακής μαρμαρυγής σε φλεβοκομβικό ρυθμό έχει ευεργετικά αποτελέσματα στη νευρολογική έκβαση όσων επιβιώσουν [45, 46] Στην παρούσα μελέτη όλα τα ζώα στην ομάδα nifekalant τα οποία επέζησαν, παρουσίασαν ακέραιη νευρολογική λειτουργία στις 48 ώρες.

Όσον αφορά στις αιμοδυναμικές παραμέτρους φαίνεται ότι το nifekalant, σε αντιδιαστολή με την αμιωδαρόνη, έχει ευεργετική επίδραση στις αορτικές πιέσεις και στη CPP. Η αρνητική αιμοδυναμικά επίδραση της αμιωδαρόνης κατά τη διάρκεια της ΚΑΑ και κατά την περίοδο αμέσως μετά την αναζωογόνηση έχει σημειωθεί σε προηγούμενη μελέτη σε χοίρειο μοντέλο κοιλιακής μαρμαρυγής [67]. Πιθανόν αυτό να οφείλεται στο γεγονός ότι η ιδιότητα της αμιωδαρόνης να αποκλείει τους υποδοχείς ανταγωνίζεται την ιδιότητα της αδρεναλίνης να διεγείρει τους ίδιους υποδοχείς. Αντίθετα, το nifekalant ως αμιγής αναστολέας των διαύλων καλίου, στερείται αυτών των φαρμακολογικών δράσεων [30, 67-69]. Ωστόσο στην παρούσα μελέτη η αμιωδαρόνη απέτρεψε την εμφάνιση κοιλιακών ταχυαρρυθμιών στην περίοδο αμέσως μετά την αναζωογόνηση, ενώ 5 από τα 10 ζώα στην ομάδα του nifekalant παρουσίασαν ένα επεισόδιο κοιλιακής ταχυκαρδίας μετά τη ROSC. Στην ομάδα του nifekalant ωστόσο η κοιλιακή ταχυκαρδία εμφανίσθηκε αρκετά πρόωμα (κατά τη διάρκεια των πρώτων λεπτών μετά τη ROSC), ήταν αυτοπεριοριζόμενη και δεν συνοδεύτηκε από αιμοδυναμική κατάρριψη. Αυτό μπορεί να οφείλεται στη γρήγορη έναρξη δράσης και στο μικρό χρόνο ημίσειας ζωής του nifekalant που συνδέεται μόνο με παροδικές ανεπιθύμητες ενέργειες [47]. Σε ζώα στα οποία χορηγήθηκε nifekalant δεν παρατηρήθηκε Torsades de Pointes.

Άλλο ένα ενδιαφέρον εύρημα της παρούσας μελέτης είναι ότι η ομάδα της αμιωδαρόνης όχι μόνο απέτυχε να βελτιώσει τη 48ωρη επιβίωση σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, αλλά είχε και δυσμενή επίδραση σε αιμοδυναμικές παραμέτρους όπως στη CPP κατά τη διάρκεια της ΚΑΑ καθώς και στη SAP και στην καρδιακή συχνότητα κατά την άμεση μετά την αναζωογόνηση περίοδο [67]. Η CPP θεωρείται ο μόνος προγνωστικός δείκτης επιτυχούς αναζωογόνησης [70-72] και βραχυχρόνιας επιβίωσης [73-75]. Η μειωμένη CPP μετά τη χορήγηση αμιωδαρόνης συνοδεύτηκε από μείωση της αποτελεσματικότητας της απινίδωσης, αριθμητικά χαμηλότερα ποσοστά ROSC και στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης σε αυτό το ζωικό μοντέλο. Φαίνεται ότι η χορήγηση αμιωδαρόνης, μέσω του αποκλεισμού των  $\alpha$  υποδοχέων, ανταγωνίζεται την θετική επίδραση της αδρεναλίνης στη CPP. Επιπρόσθετα, τα ζώα που έλαβαν αμιωδαρόνη εμφάνισαν πολύ συχνά υπόταση και βραδυκαρδία μετά τη ROSC γεγονός που συσχετίζεται με πρόιμο θάνατο μετά την αναζωογόνηση [76].

Το nifekalant hydrochloride πήρε έγκριση στην Ιαπωνία τον Ιούνιο του 1999 για την αντιμετώπιση της απειλητικής για τη ζωή κοιλιακής ταχυκαρδίας και κοιλιακής μαρμαρυγής, με την εμπορική ονομασία Shinbit [77]. Αποτελεί ένα εύκολα διαλυτό και ιδιαίτερα σταθερό μόριο, με ταχεία έναρξη δράσης, κατάλληλο για ενδοφλέβια χορήγηση σε επείγουσες καταστάσεις. Αυτές οι ιδιότητες σε συνδυασμό με την ήπια επίδραση στο αιμοδυναμικό προφίλ το καθιστούν ωφέλιμο φαρμακευτικό παράγοντα για την εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία ή κοιλιακή μαρμαρυγή σε έδαφος οξέος στεφανιαίου συνδρόμου [33]. Η συνιστώμενη δόση για ενδοφλέβια χορήγηση σε ανθρώπους είναι 0,15-0,3 mg/kg [34]. Όσον αφορά τη φαρμακοκινητική του μόνο η αμετάβλητη μορφή του είναι ενεργή. Η αρχική ταχεία πτώση στο πλάσμα της συγκέντρωσης του nifekalant παρατηρείται σε 15 λεπτά μετά

από μια ενδοφλέβια χορήγηση, ο χρόνος αποβολής του είναι 1,5 ώρα και ο όγκος κατανομής του είναι 0,14 L/Kg. Το ποσοστό της νεφρικής απέκκρισης για την αμετάβλητη μορφή είναι περίπου 30%. Το υπόλοιπο nifekalant δεσμεύεται στο ήπαρ όπου υπόκειται σε γλυκουρονική σύζευξη [34, 78]. Οι ιδιότητες αυτές του nifekalant σε συνδυασμό με το εξαιρετικό φαρμακοκινητικό του προφίλ, το αναδεικνύουν σε ένα ικανό εναλλακτικό φάρμακο αντί της αμιωδαρόνης για την θεραπεία της κοιλιακής μαρμαρυγής και της άσφυγμης κοιλιακής ταχυκαρδίας.

## **7. Συμπεράσματα**

Η πρόιμη χορήγηση nifekalant κατά τη διάρκεια της αναζωογόνησης βελτίωσε την επιβίωση στις 48 ώρες, την αποτελεσματικότητα του απινιδισμού και αρκετές αιμοδυναμικές παραμέτρους σε σύγκριση με την αμιωδαρόνη και τη χορήγηση placebo. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δείχνουν ότι το nifekalant ενδεχομένως να αποτελεί ένα ασφαλές και αποτελεσματικό εναλλακτικό φάρμακο για την αντιμετώπιση των θανατηφόρων κοιλιακών αρρυθμιών [79]. Ως εκ τούτου υπογραμμίζεται η ανάγκη για πραγματοποίηση τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα του σε σύγκριση με την αμιωδαρόνη η οποία σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για την ανθεκτική κοιλιακή μαρμαρυγή/άσφυγμη κοιλιακή ταχυκαρδία.

## **Abstract**

**Purpose:** The purpose of the experiment was to compare the effects of nifekalant and amiodarone on the return of spontaneous circulation (ROSC), survival, as well as on the hemodynamic parameters in a swine model of prolonged ventricular fibrillation (VF).

**Methods:** After 8 min of untreated VF, bolus doses of epinephrine (adrenaline) and either nifekalant, or amiodarone, or saline (n = 10 per group), were administered after randomization. Cardiopulmonary resuscitation (CPR) was commenced immediately after drug administration and defibrillation was attempted 2 min later. CPR was resumed for another 2 min after each defibrillation attempt and the same dose of adrenaline was given every 4<sup>th</sup> minute during CPR.

**Results:** 48h survival was significantly higher with nifekalant compared to amiodarone (p<0.001) and saline (p=0.02), (9/10 vs. 0/10 vs. 3/10, respectively). Systolic aortic pressure, diastolic aortic pressure and coronary perfusion pressure were significantly higher with nifekalant during CPR and immediate post-resuscitation period (p<0.05). The animals in the amiodarone group had a slower heart rate at the 1<sup>st</sup> and 45<sup>th</sup> min post-ROSC (p<0.001 and p=0.006, respectively). The number of electric shocks required for terminating VF, time to ROSC and adrenaline dose were significantly higher with amiodarone compared to nifekalant (p<0.001).

**Conclusions:** Nifekalant showed a more favorable hemodynamic profile and improved survival compared to amiodarone and saline in this swine model.

## Περίληψη

Σκοπός: Ο σκοπός της μελέτης ήταν η σύγκριση της επίδρασης του nifekalant και της αμιωδαρόνης στην ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας, στην επιβίωση καθώς και στο αιμοδυναμικό προφίλ σε χοίρειο μοντέλο παρατεταμένης κοιλιακής μαρμαρυγής.

Μέθοδοι: Μετά από 8 λεπτά κοιλιακής μαρμαρυγής χορηγήθηκαν σε κάθε ομάδα (N=10) εφάπαξ δόσεις αδρεναλίνης και είτε nifekalant, αμιωδαρόνης ή φυσιολογικού ορού, ανάλογα με την τυχαιοποίηση. Η καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση (ΚΑΑ) ξεκίνησε αμέσως μετά από τη χορήγηση των φαρμάκων και ο απινιδισμός χορηγήθηκε 2 λεπτά αργότερα. Η ΚΑΑ είχε διάρκεια 2 λεπτών μετά από κάθε απινιδισμό και η ίδια δόση αδρεναλίνης δίνονταν κάθε 4 λεπτά.

Αποτελέσματα: Η 48ωρη επιβίωση ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη για το nifekalant σε σύγκριση με την αμιωδαρόνη ( $p < 0,001$ ) και με το εικονικό φάρμακο ( $p = 0,02$ ), (9/10, 0/10, 3/10 αντίστοιχα). Η συστολική πίεση της αορτής, η διαστολική πίεση της αορτής και η πίεση πλήρωσης των στεφανιαίων ήταν σημαντικά υψηλότερες για το nifekalant κατά την ΚΑΑ και κατά την άμεση περίοδο μετά την αναζωογόνηση ( $p < 0,05$ ). Τα ζώα της ομάδας αμιωδαρόνης είχαν χαμηλότερη καρδιακή συχνότητα κατά το 1<sup>ο</sup> και 45<sup>ο</sup> λεπτό μετά την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας ( $p < 0,001$  και  $p = 0,006$  αντίστοιχα). Ο αριθμός των απινιδισμών που απαιτήθηκαν για τον τερματισμό της κοιλιακής μαρμαρυγής, η διάρκεια της ΚΑΑ και η συνολική δόση της αδρεναλίνης ήταν σημαντικά υψηλότερες για την αμιωδαρόνη σε σύγκριση με το nifekalant ( $p < 0,001$ ).

Συμπεράσματα: Το nifekalant παρουσίασε ευνοϊκότερο αιμοδυναμικό προφίλ και βελτίωσε την επιβίωση σε σχέση με την αμιωδαρόνη και το εικονικό φάρμακο σε αυτό το χοίρειο μοντέλο.

## Βιβλιογραφία

1. Παπαδημητρίου Λ. Καρδιοαναπνευστική Ανακοπή. Στο: Παπαδημητρίου Λ. *Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση* (σελ.20-24). 1<sup>η</sup> έκδ. Αθήνα: Εκδόσεις Βήτα 2006.
2. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349: 1269-76.
3. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001; 104: 2158-63.
4. Deakin CD, Nolan JP, Soar J, et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2010; 81: 1305-52.
5. Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, Rea TD. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. *Resuscitation* 2005; 67: 75-80.
6. Rea TD, Pearce RM, Raghunathan TE et al. Incidence of out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1455-60.
7. Cummins R, Thies W. Automated external defibrillators and the Advanced Cardiac Life Support Program: a new initiative from the American Heart Association. *Am J Emerg Med* 1991; 9: 91-93.
8. Waalewijn RA, Nijpels MA, Tijssen JG, Koster RW. Prevention of deterioration of ventricular fibrillation by basic life support during out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2002; 54: 31-36.
9. Weisfeldt ML, Sitlani CM, Ornato JP, et al. Survival after application of automated external defibrillators before arrival of the emergency medical system: evaluation in the resuscitation outcomes consortium population of 21 million. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1713-20.

10. van Alem AP, Vrenken RH, de Vos R, Tijssen JG, Koster RW. Use of automated external defibrillator by first responders in out of hospital cardiac arrest: prospective controlled trial. *BJM* 2003; 327: 1312.
11. Nichol G, Thomas E, Callaway CW, et al. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA* 2008; 300: 1423-31.
12. Πατσούρης Ε. Εγκεφαλοπάθεια μετά από Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση. Στο: Παπαδημητρίου Λ. *Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση* (σελ.276-283). 1<sup>η</sup> έκδ. Αθήνα: Εκδόσεις Βήτα 2006.
13. Nolan JP, Soar J, Zideman DA, et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2010; 81: 1219-76.
14. Παπαδημητρίου Λ, Ξάνθος Θ. Έρευνα στην Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση. Στο: Παπαδημητρίου Λ. *Καρδιοαναπνευστική Αναζωογόνηση* (σελ.316-320). 1<sup>η</sup> έκδ. Αθήνα: Εκδόσεις Βήτα 2006.
15. Xanthos T, Bassiakou E, Papadimitriou D, Koudouna E, Lelovas P, Papadimitriou L. Cardiopulmonary resuscitation in a swine model of cardiac arrest. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society* 2007; 58: 232-243.
16. Lelovas P, Marinou K, Xanthos T, Papadimitriou D, Perrea D, Dontas I. Swine as an animal model of cardiopulmonary resuscitation. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society* 2006; 57: 27-41.
17. Hughes HC. Swine in cardiovascular research. *Lab Anim Sci* 1986; 36: 348-350.
18. Hubert MB, Salazkin I, Desjardins J, Blaise G. Cardiopulmonary bypass surgery in swine: a research model. *J Exp Anim Sci* 2003; 42: 135-149.



19. Weaver ME, Pantely GA, Bristow JD, Ladley HD. A quantitative study of the anatomy and distribution of coronary arteries in swine in comparison with other animals and man. *Cardiovasc Res* 1986; 20: 907-917.
20. White FC, Carroll SM, Magnet A, Bloor CM. Coronary collateral development in swine after coronary artery occlusion. *Circ Res* 1992; 71: 1490-1500.
21. Korre M, Karlis G. History of the evolution of cardiopulmonary resuscitation. *Rostrum of Asclepius* 2013; 12: 108-123.
22. Ξάνθος Θεόδωρος: Καρδιακή Ανακοπή Στο: Έγκαιρη Υποστήριξη της Ζωής, ΕΥΖΩΗ, Ελληνική Εταιρεία Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης, σελ 7.
23. Ebrahim S, Beswick A, Burke M, Smith G. *Cochrane Database Syst Rev* 2006.
24. Ogeng'o JA, Olabu BO, Ong'era D, Sinkeet SR. Pattern of acute myocardial infarction in an African country. *Acta Cardiol* 2010; 65: 613-8.
25. Selwyn A, Braunwald E. Ischemic heart disease. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. *Harrison's principals of internal medicine*. 16<sup>th</sup> ed. United States, 2005:1434-37.
26. Pepine CJ, Nichols WW. The pathophysiology of chronic ischemic heart disease. *Clin Cardiol* 2007; 30: 4-9.
27. Soar J, Nolan JP, Bottiger BW, et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2015. Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2015; 95: 100-147.
28. Theodoros Xanthos: Preface In: *Drugs in cardiopulmonary resuscitation*. New York, USA 2011; 6-10.

29. Pharmacology. 4<sup>th</sup> Edition. Harvey R, Champe P, editors. Philadelphia, PA, USA. Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins.
30. Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, et al. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1999; 341: 871-878.
31. Dorian P, Cass D, Schwartz B, Cooper R, Gelaznikas R, Barr A. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 346: 884-890.
32. Ishii M, Kamiya J, Hashimoto K. Cellular electrophysiological effects of MS-551, a new class III antiarrhythmic agent. *Drug Dev Res* 1995; 35: 61-68.
33. Yusu S, Ikeda T, Mera H, et al. Effects of intravenous nifekalant as a life saving drug for severe ventricular tachyarrhythmias complicating acute coronary syndrome. *Circ J* 2009; 73: 2021-28.
34. Shiga T, Tanaka K, Kato R, et al. Nifekalant versus lidocaine for in-hospital shock-resistant ventricular fibrillation or tachycardia. *Resuscitation* 2010; 81: 47-52.
35. Nagao K. Nifekalant hydrochloride for patients with cardiac arrest caused by shockable rhythm. *Circ J* 2010; 74: 2308-13.
36. Takenaka K, Yasuda S, Miyazaki S, et al. Initial experience with nifekalant hydrochloride (MS-551), a novel class III antiarrhythmic agent, in patients with acute extensive infarction and severe ventricular dysfunction. *Jpn Circ J* 2001; 65: 60-62.
37. Koizumi T, Komiyama N, Komuro I, et al. Efficacy of nifekalant hydrochloride on the treatment of life-threatening ventricular

- tachyarrhythmias during reperfusion for acute myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001; 15: 363-65.
38. Igawa M, Aonuma K, Okamoto Y, et al. Anti-arrhythmic efficacy of nifekalant hydrochloride, a pure class III anti-arrhythmic agent, in patients with healed myocardial infarction and inducible sustained ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 40: 735-742.
39. Amino M, Yoshioka K, Iwata O, et al. Efficacy of Nifekalant hydrochloride for life-threatening ventricular tachyarrhythmias in patients with resistance to lidocaine: a study of patients with out-of-hospital cardiac arrest. *J Cardiol* 2003; 41: 127-134.
40. Igarashi M, Fujino T, Toyoda M, et al. Defibrillation effects of intravenous nifekalant in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28: 155-57.
41. Yoshioka K, Amino M, Morita S, et al. Can nifekalant hydrochloride be used as a first-line drug for cardiopulmonary arrest (CPA)? : comparative study of out-of-hospital CPA with acidosis and in-hospital CPA without acidosis. *Circ J* 2006; 70: 21-27.
42. Tahara Y, Kimura K, Kosuge M, et al. Comparison of nifekalant and lidocaine for the treatment of shock-refractory ventricular fibrillation. *Circ J* 2006; 70: 442-46.
43. Yasuda S, Sawano H, Hazui H, et al. Report from J-PULSE multicenter registry of patients with shock-resistant out-of-hospital cardiac arrest treated with nifekalant hydrochloride. *Circ J* 2010; 74: 2308-2313.

44. Nolan JP, Deakin CD, Soar J, Bottiger BW, Smith G. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2005 Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2005; 67: 39-68.
45. Amino M, Yoshioka K, Opthof T, et al. Comparative study of nifekalant versus amiodarone for shock-resistant ventricular fibrillation in out-of-hospital cardiopulmonary arrest patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010; 55: 391-98.
46. Harayama N, Nihei S, Nagata K, et al. Comparison of nifekalant and amiodarone for resuscitation of out-of-hospital cardiopulmonary arrest resulting from shock-resistant ventricular fibrillation. *J Anesth* 2014; 28: 587-92
47. Ji XF, Li CS, Wang S, Yang L, Cong LH. Comparison of the efficacy of nifekalant and amiodarone in a porcine model of cardiac arrest. *Resuscitation* 2010; 81: 1031-36.
48. Xanthos T, Lelovas P, Vlachos I, et al. Cardiopulmonary arrest and resuscitation in Landrace/Large White swine: a research model. *Laboratory Animals* 2007; 41: 353-362.
49. Koudouna E, Xanthos T, Bassiakou E, et al. Levosimendan improves the initial outcome of cardiopulmonary resuscitation in a swine model of cardiac arrest. *Acta Anesthesiol Scand* 2007; 51: 1123-9.
50. Lindner KW, Strohmenger HU, Prengel AW, Ensinger H, Goertz A, Weichel T. Hemodynamic and metabolic effects of epinephrine during cardiopulmonary resuscitation in a pig model. *Crit Care Med* 1992; 20: 1020-26.

51. Murakawa Y, Yamashita T, Kanese Y, Omata M. Can a class III antiarrhythmic drug improve electrical defibrillation efficacy during ventricular fibrillation? *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 688-92.
52. Xanthos T, Bassiakou E, Koudouna E, et al. Combination pharmacotherapy in the treatment of experimental cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2009; 27: 651-59.
53. Walker MJ, Curtis MJ, Hearse DJ, et al. The Lamberth Convention: guidelines for the study of arrhythmias in ischemia, infarction and reperfusion. *Cardiovasc Res* 1988; 22: 447-55.
54. Xanthos T, Bassiakou E, Koudouna E, et al. Baseline hemodynamics in anesthetized Landrace-Large White swine: reference values for research in cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation models. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2007; 46: 21-5.
55. Pluta R, Lossinsky AS, Wiśniewski HM, Mossakowski MJ. Early blood-brain barrier changes in the rat following transient complete cerebral ischemia induced by cardiac arrest. *Brain Res* 1994; 633: 41-52.
56. Schleien CL, Koehler RC, Shaffner DH, Eberle B, Traystman RJ. Blood-brain barrier disruption after cardiopulmonary resuscitation in immature swine. *Stroke* 1991; 22: 477-83.
57. Kaur C, Ling EA. Blood brain barrier in hypoxic-ischemic conditions. *Curr Neurovasc Res* 2008; 5: 71-81.
58. Collins A, Larson MK, Pfaff JE, Ishmael JE. Survival of Swiss-Webster mouse cerebellar granule neurons is promoted by a combination of potassium channel blockers. *Toxicol Lett* 2007; 171: 60-68.

59. Hu D, Liu J, Xiong H. Enhancement of neuronal outward delayed rectifier K<sup>+</sup> current by human monocyte-derived macrophages. *Glia* 2009; 57: 1492-500.
60. Yu SP, Yeh CH, Gottron F, Wang X, Grabb MC, Choi DW. Role of the outward delayed rectifier K<sup>+</sup> current in ceramide-induced caspase activation and apoptosis in cultured cortical neurons. *J Neurochem* 1999; 73: 933-41.
61. Nisticò R, Piccirilli S, Sebastianelli L, Nisticò G, Bernardi G, Mercuri NB. The blockade of K<sup>(+)</sup>-ATP channels has neuroprotective effects in an in vitro model of brain ischemia. *Int Rev Neurobiol* 2007; 82: 383-95.
62. Ogita K, Okuda H, Watanabe M, Nagashima R, Sugiyama C, Yoneda Y. In vivo treatment with the K<sup>+</sup> channel blocker 4-aminopyridine protects against kainate-induced neuronal cell death through activation of NMDA receptors in murine hippocampus. *Neuropharmacology* 2005; 48: 810-21.
63. Wei L, Xiao AY, Jin C, Yang A, Lu ZY, Yu SP. Effects of chloride and potassium channel blockers on apoptotic cell shrinkage and apoptosis in cortical neurons. *Pflugers Arch* 2004; 448: 325-34.
64. Wei L, Yu SP, Gottron F, Snider BJ, Zipfel GJ, Choi DW. Potassium channel blockers attenuate hypoxia- and ischemia-induced neuronal death in vitro and in vivo.
65. Weisfeldt ML, Becker LB. Resuscitation after cardiac arrest: a 3-phase time-sensitive model. *JAMA* 2002; 288: 3035-3038.
66. Gilmore CM, Rea TD, Becker LJ, Eisenberg MS. Three-phase model of cardiac arrest: time-dependent benefit of bystander cardiopulmonary resuscitation. *Am J Cardiol* 2006; 98: 497-499.

67. Karlis G, Iacovidou N, Lelovas P, et al. Effects of early amiodarone administration during and immediately after cardiopulmonary resuscitation in a swine model. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014; 58: 114-122.
68. Santangeli P, Di Biase L, Burkhardt JD, et al. Examining the safety of amiodarone. *Expert Opin Drug Saf* 2012; 11: 191-214.
69. Ohashi J, Yasuda S, Miyazaki S, et al. Prevention of life-threatening ventricular tachyarrhythmia by a novel and pure class-III agent, nifekalant hydrochloride. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 48: 274-279.
70. Xanthos T, Iacovidou N, Pantazopoulos I, et al. Ischaemia-modified albumin predicts the outcome of cardiopulmonary resuscitation: An experimental study. *Resuscitation* 2010; 81: 591-595.
71. Sanders AB, Ogle M, Ewy GA. Coronary perfusion pressure during cardiopulmonary resuscitation. *Am J Emerg Med* 1985; 3: 11-14.
72. Sanders AB, Kern KB, Atlas M, Bragg S, Ewy GA. Importance of the duration of inadequate coronary perfusion pressure on resuscitation from cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 113-118.
73. Niemann JT, Rosborough JP, Niskanen RA, Alferness C, Criley JM. Mechanical "cough" cardiopulmonary resuscitation during cardiac arrest in dogs. *Am J Cardiol* 1985; 55: 199-204.
74. Feneley MP, Maier GW, Kern KB, et al. Influence of compression rate on initial success of resuscitation and 24-hour survival after prolonged manual cardiopulmonary resuscitation in dogs. *Circulation* 1988; 77: 240-250.
75. Kern KB, Sanders AB, Badylak SF, et al. Long-term survival with open-chest cardiac massage after ineffective closed-chest compression in a canine preparation. *Circulation* 1987; 75: 498-503.

76. Dragancea I, Rundgren M, Englund E, Friberg H, Cronberg T. The influence of induced hypothermia and delayed prognostication on the mode of death after cardiac arrest. *Resuscitation* 2013; 84: 337-342.
77. Oyabe A, Sano H. Pharmacological and clinical profile of nifekalant (shinbit injection), a class III antiarrhythmic drug. *Nihon Yakurigaku Zasshi* 2002; 119: 103-109.
78. Myoishi M, Yasuda S, Miyazaki S, et al. Intravenous administration of nifekalant hydrochloride for the prevention of ischemia-induced ventricular tachyarrhythmia in patients with renal failure undergoing hemodialysis. *Circ J* 2003; 67: 898-900.
79. Karlis G, Iacovidou N, Lelovas P, et al. Nifekalant versus amiodarone in the treatment of cardiac arrest: an experimental study in a swine model of prolonged ventricular fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2015; 29: 425-31.