

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ORIGINAL PAPER

Η συγχορήγηση βαζοπρεσίνης-λεβοσιμεντάνης βελτιώνει την επιβίωση σε χοίρειο μοντέλο κοιλιακής μαρμαρυγής

ΣΚΟΠΟΣ Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί αν η συγχορήγηση βαζοπρεσίνης-λεβοσιμεντάνης θα βελτίωνε την επιβίωση και τη νευρολογική έκβαση, σε σχέση με τη χορήγηση βαζοπρεσίνης ως μονοθεραπεία, σε χοίρειο μοντέλο παρατεταμένης κοιλιακής μαρμαρυγής. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Συνολικά, μελετήθηκαν 30 χοίροι στους οποίους προκλήθηκε κοιλιακή μαρμαρυγή. Οι χοίροι τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, στην ομάδα Α (n=15) όπου χορηγήθηκε βαζοπρεσίνη και placebo, και στην ομάδα Β (n=15) όπου χορηγήθηκε βαζοπρεσίνη και λεβοσιμεντάνη. Η κοιλιακή μαρμαρυγή έμεινε αθεράπευτη για 8 min και στη συνέχεια άρχισαν οι προσπάθειες καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες του 2005. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Κατά τη διάρκεια της αναζωογόνησης, η πίεση πλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων αυξήθηκε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό στην ομάδα Β. Τα επίπεδα του γαλακτικού οξέος στην ίδια ομάδα ήταν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερα 2 ώρες μετά από την επιτυχή αναζωογόνηση. Επί πλέον, 2 και 4 ώρες μετά από την επιτυχή αναζωογόνηση παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση στις τιμές της πρωτεΐνης NSE και S-100 στα ζώα της ομάδας Α σε σχέση με τα ζώα της ομάδας Β. Έξι ζώα ανέκτησαν αυτόματη κυκλοφορία στην ομάδα Α, ενώ 15 στην ομάδα Β (p<0,05). Μετά από 48ωρη παρακολούθηση, 4 ζώα στην ομάδα Α επιβίωσαν σε σύγκριση με 14 στην ομάδα Β (p<0,05). Τα ζώα της ομάδας Β είχαν καλύτερη νευρολογική έκβαση σε σχέση με τα ζώα της ομάδας Α, 48 ώρες μετά από την ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η συγχορήγηση βαζοπρεσίνης-λεβοσιμεντάνης βελτίωσε το ποσοστό ανάκτησης αυτόματης κυκλοφορίας, την 48ωρη επιβίωση, καθώς και τη νευρολογική έκβαση σε χοίρειο μοντέλο κοιλιακής μαρμαρυγής, σε σχέση με τη χορήγηση βαζοπρεσίνης ως μονοθεραπεία.

Τα θύματα καρδιακής ανακοπής (ΚΑ) ανέρχονται σε 700.000 ετησίως στην Ευρώπη.¹ Η κοιλιακή μαρμαρυγή (ΚΜ) αντιπροσωπεύει το 40% των ρυθμών σε θύματα εξω-νοσοκομειακής καρδιακής ανακοπής, ενώ η θεραπεία της περιλαμβάνει την άμεση εφαρμογή θωρακικών συμπίεσεων και απινιδισμού.^{2,3}

Η πίεση πλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων (ΠΠΣΑ), που αποτελεί το μοναδικό προγνωστικό παράγοντα επιτυχούς αναζωογόνησης, και κατά συνέπεια η ροή αίματος στο μυοκάρδιο μπορεί να αποκατασταθεί με τη χορήγηση κάποιου αγγειοσυσπαστικού φαρμάκου, όπως είναι η βαζοπρεσίνη.⁴

Η βαζοπρεσίνη διαθέτει έντονη αγγειοσυσπαστική δράση στο αγγειακό δίκτυο των σκελετικών μυών, του

εντέρου και του λιπώδους ιστού, ενώ ταυτόχρονα προκαλεί αγγειοδιαστολή των εγκεφαλικών αγγείων. Το τελικό αποτέλεσμα της χορήγησής της είναι η αύξηση της ΠΠΣΑ, χωρίς όμως να αυξάνονται οι ανάγκες του μυοκαρδίου σε O₂. Παρά το γεγονός ότι τα αγγειοσυσπαστικά φάρμακα επί σειρά ετών χορηγούνται στην καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση (ΚΑΑ), καμιά μελέτη δεν έχει αποδείξει ότι η χορήγησή τους βελτιώνει την επιβίωση των θυμάτων καρδιακής ανακοπής.⁵

Η λεβοσιμεντάνη διαθέτει θετική ινότροπη δράση και όπως η βαζοπρεσίνη δεν αυξάνει τις ανάγκες του μυοκαρδίου σε O₂.⁶ Επί πλέον, μειώνει την κεντρική φλεβική πίεση, καθώς και τη συστολική και τη διαστολική πίεση του δεξιού κόλπου.⁷ Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2011, 28(3):383-389
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2011, 28(3):383-389

Ε. Μπασιάκου,
Θ. Ξάνθος,
Ι. Πανταζόπουλος,
Κ. Στρουμπούλης,
Β. Λινάρδου,
Δ. Παπαδημητρίου,
Λ. Παπαδημητρίου

Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής
και Χειρουργικής Έρευνας, Ιατρική
Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Co-administration of vasopressin-
levosimendan improves survival
in a swine model of ventricular
fibrillation

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Βαζοπρεσίνη
Επιβίωση
Καρδιακή ανακοπή
Κοιλιακή μαρμαρυγή
Λεβοσιμεντάνη

Υποβλήθηκε 5.7.2010
Εγκρίθηκε 26.7.2010

ότι η λεβοσιμεντάνη μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο φάρμακο στο οπλοστάσιο κάθε ιατρού που αντιμετωπίζει θύμα ΚΑ.^{8,9}

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί αν η συγχορήγηση των δύο παραπάνω φαρμάκων θα βελτίωνε την επιβίωση και τη νευρολογική έκβαση σε σχέση με τη χορήγηση βαζοπρεσίνης ως μονοθεραπεία, σε χοίρειο μοντέλο παρατεταμένης ΚΜ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Μετά από έγκριση της αρμόδιας διεύθυνσης κτηνιατρικών υπηρεσιών της Νομαρχίας Αθηνών, μελετήθηκαν 30 χοίροι που προέρχονταν από την ίδια ζωοκομική μονάδα, μέσου βάρους 19 ± 2 kg και ηλικίας 10–15 εβδομάδων. Τα ζώα εγκλιματίστηκαν στις συνθήκες του εν λόγω εργαστηρίου για μία εβδομάδα πριν από τον πειραματισμό, τρέφονταν με προτυποποιημένη τροφή, ενώ το προηγούμενο βράδυ του πειράματος δεν σιτίστηκαν αλλά είχαν πρόσβαση σε καθαρό νερό.

Η προνάρκωση έγινε με ενδομυϊκή χορήγηση υδροχλωρικής κεταμίνης 10 mg/kg, μιδαζολάμης 0,5 mg/kg και ατροπίνης 0,05 mg/kg, ενώ η εισαγωγή στην αναισθησία έγινε με ενδοφλέβια χορήγηση προποφόλης (2 mg/kg) μετά από καθετηριασμό της έξω ωτιαίας φλέβας (BD Venflon 20GA 1.26IN, 54 mL/min). Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε ενδοτραχειακή διασωλήνωση (MLT™ 4,5 ή 5,0 Oral 27 mm Mallinckrodt Medical) με τη χρήση λαρυγγοσκοπίου. Η σωστή τοποθέτηση του ενδοτραχειακού σωλήνα επιβεβαιώθηκε μετά από ακρόαση των πνευμόνων, ώστε το αναπνευστικό ψιθύρισμα να είναι ομότιμο αμφοτερόπλευρα. Τα ζώα μεταφέρθηκαν στο χειρουργικό τραπέζι, ακινητοποιήθηκαν σε ύπτια θέση και συνδέθηκαν με τον αναπνευστήρα (ventiPac Sims pneuPac), ενώ για τον αερισμό τους χρησιμοποιήθηκε FiO_2 21%. Ο αναπνεόμενος όγκος ρυθμίστηκε στα 15 mL/kg και η αναπνευστική συχνότητα ήταν τέτοια, ώστε το τελιοεκπνευστικό διοξείδιο του άνθρακα (ETCO_2) (Nihon Kohden Corp) να κυμαίνεται από 35–40 mmHg. Στο σημείο αυτό χορηγήθηκε μυοχάλαση με *cis*-ατρακουόριο 0,15 mg/kg. Η διατήρηση της αναισθησίας έγινε με συνεχή στάγδην έγχυση προποφόλης 150 μg/kg/min, ενώ για την αναλγησία χορηγήθηκε φαιτανύλη 4 μg/kg.

Όλα τα ζώα ήταν συνδεδεμένα με monitor (Mennen Medical, Enoy) καθ' όλη τη διάρκεια του πειράματος για συνεχή παρακολούθηση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και της καρδιακής συχνότητας. Για την παρακολούθηση του κορεσμού του αρτηριακού οξυγόνου (SpO_2) χρησιμοποιήθηκε παλμικό οξύμετρο (Vet/Ox Plus 4700) με τον αισθητήρα στη γλώσσα του διασωληνωμένου ζώου. Ακολούθως, καθετηριάστηκε η μηριαία αρτηρία (BD Venflon 20GA 1.26IN, 54 mL/min) για λήψη δειγμάτων αρτηριακού αίματος και έλεγχο της οξυγόνωσης, του αερισμού και της οξεοβασικής ισορροπίας, καθώς και για την ανάλυση του γαλακτικού οξέος, της τροπονίνης I και των πρωτεϊνών NSE και S-100.

Μετά από τη χειρουργική αποκάλυψη και την παρασκευή της καρωτίδας, τοποθετήθηκε αρτηριακός καθετήρας (μοντέλο 6523,

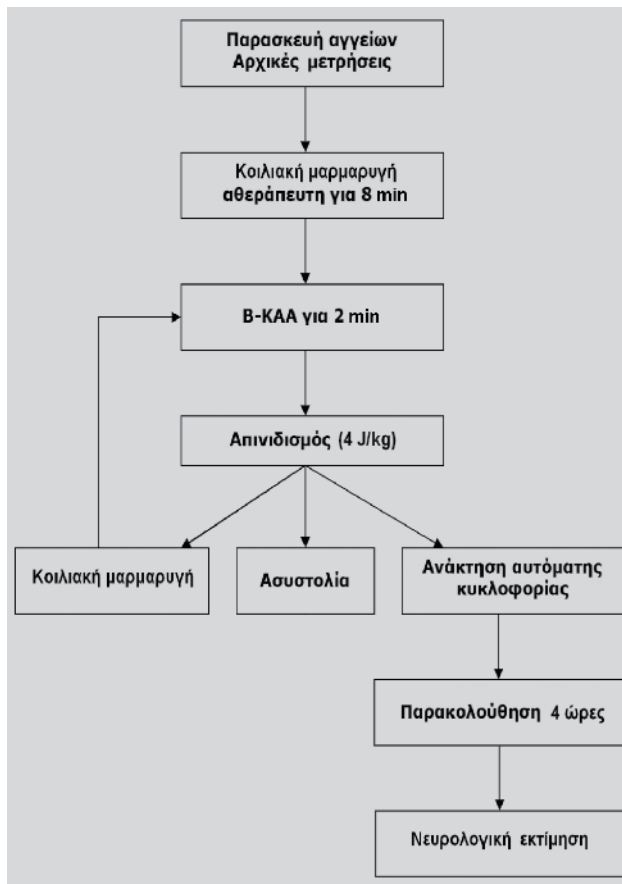
USCI CR, Bart Inc) στην κατιούσα αορτή, για τη συνεχή παρακολούθηση και καταγραφή της συστολικής (ΣΑΠ) και της διαστολικής (ΔΑΠ) πίεσης της αορτής. Η μέση πίεση της αορτής (ΜΑΠ) καθοριζόταν ηλεκτρονικά. Η δεξιά έσω σφαγίτιδα φλέβα παρασκευάστηκε και καθετηριάστηκε με καθετήρα τύπου Swan-Ganz (Orticath 5.5 F, 75 cm Abbott) για μέτρηση των πιέσεων του δεξιού κόλπου. Η ΠΠΣΑ υπολογίστηκε ως η διαφορά μεταξύ της διαστολικής πίεσης της αορτής και της πίεσης του δεξιού κόλπου κατά τη φάση της αποσυμπίεσης. Μετά τη σταθεροποίηση των πειραματοζώων για 30 min, πραγματοποιήθηκε η πρώτη αιμοληψία.

Μετά από τη χειρουργική παρασκευή της αριστερής έσω σφαγίτιδας, τοποθετήθηκε βηματοδοτικό καλώδιο (Pace1™, 100 cm, St Jude Medical) στην κορυφή της δεξιάς κοιλίας, διά του οποίου προκλήθηκε ΚΜ με τη χρήση συσσωρευτή καδμίου (9V). Η απότομη πτώση της μέσης πίεσης της αορτής και η τυπική ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα επιβεβαίωσαν την ΚΜ. Στο σημείο αυτό, ο μηχανικός αερισμός διακόπηκε και τα ζώα παρέμειναν αθεράπευτα για 8 min. Ακολούθως, τυχαιοποιήθηκαν με κλειστούς φακέλους στις υπό μελέτη ομάδες: Ομάδα Α (n=15) όπου χορηγήθηκε βαζοπρεσίνη 40 IU με 10 mL D/W 5% ως placebo ενδοφλέβια και ομάδα Β (n=15) όπου χορηγήθηκε βαζοπρεσίνη 40 IU και λεβοσιμεντάνη 0,012 mg/kg σε 10 mL D/W 5% ενδοφλέβια.

Η ΚΑΑ άρχισε με την εφαρμογή μηχανικών θωρακικών συμπίεσεων (LUCAS™ Chest Compression System, Jolife AB, Μάντζαρης, Ελλάδα) και αερισμού (FiO_2 100%) για 2 min. Οι θωρακικές συμπίεσεις εφαρμόστηκαν με συχνότητα 100/min και βάθος ίσο με το 1/3 της προσθοπισθίας διαμέτρου του θώρακα με ίσο χρόνο συμπίεσης-αποσυμπίεσης. Στη συνέχεια, επιχειρήθηκε απινιδισμός (Porta Pak/90, Medical Research Laboratories Inc) με 4 J/kg μονοφασικού ρεύματος. Οι θωρακικές συμπίεσεις συνεχίστηκαν για 2 ακόμη min, πριν από τη χορήγηση δεύτερου απινιδισμού της ίδιας ενέργειας με τον πρώτο, εάν ο πρώτος απινιδισμός δεν οδηγούσε σε ρυθμό συμβατό με τη ζωή. Η ακολουθία θωρακικές συμπίεσεις-απινιδισμός συνεχίστηκε είτε μέχρι την κατάληξη σε ασυστολία, είτε μέχρι την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας. Ως ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας ορίστηκε η οργανωμένη καρδιακή δραστηριότητα με ΜΑΠ >60 mmHg για 5 min. Η διαγραμματική απεικόνιση της παρούσας πειραματικής μελέτης φαίνεται στην εικόνα 1.

Τα ζώα που ανέκτησαν αυτόματη κυκλοφορία παρέμειναν υπό γενική αναισθησία και εντατική παρακολούθηση για 4 ώρες. Αιμοληψίες πραγματοποιήθηκαν 2 και 4 ώρες μετά από την ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας για καθορισμό των τιμών του γαλακτικού οξέος, της τροπονίνης I, της ειδικής νευρωνικής ενολάσης (neuron specific enolase, NSE) και της διαλυτής σε 100% θειικό αμμώνιο πρωτεΐνης (S-100).

Το γαλακτικό οξύ μετρήθηκε σε μηχανήμα αερίων αρτηριακού αίματος (Nova Biomedical pHOx plus C). Για τις μετρήσεις των λοιπών βιοχημικών παραμέτρων, το δείγμα φυγοκεντρήθηκε στις 3.000 rpm για 10 min και ο ορός αποθηκεύτηκε σε υγρό άζωτο στους -70 °C, μέχρι την ανάλυσή του. Η τροπονίνη I μετρήθηκε με τη χρήση εμπορικά διαθέσιμης μεθόδου (Abbott Axysm System, Abbott Diagnostics, USA). Οι πρωτεΐνες NSE και S-100 μετρήθηκαν



Εικόνα 1. Η διαγραμματική απεικόνιση της παρούσας πειραματικής μελέτης.

με ανοσοχρωματομετρική μέθοδο (Liaison Sangtec 100®, Sangtec Medical, Bromma, Sweden).

Μετά από 4 ώρες εντατικής παρακολούθησης, διακόπηκε η στάγδην έγχυση προποφύλης και cis-ατρακουρίου, οι καθετήρες αφαιρέθηκαν, τα ζώα αποσυνδέθηκαν από τον αναπνευστήρα και ο αερισμός συνεχίστηκε με τη βοήθεια ασκού. Όταν στα ζώα επανήλθε το αντανακλαστικό της κατάποσης, χορηγήθηκαν αντίδοτα (ατροπίνη 0,2 mg/kg και νεοστιγμίνη 0,05 mg/kg). Η αποσωλήνωση αποφασίστηκε όταν επιτεύχθηκε ικανοποιητικό βάθος και συχνότητα αυτόματης αναπνοής ενώ ο SpO₂ ήταν >97%. Καθ' όλη τη διάρκεια της ανάνηψης παρακολουθήθηκαν τα ζωτικά σημεία τους και με την εμφάνιση του αντανακλαστικού επανατοποθέτησης, τα ζώα μεταφέρθηκαν στα κλουβιά τους. Η νευρολογική εκτίμηση γινόταν 48 ώρες μετά από την ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας,⁹ ενώ ακολουθούσε ευθανασία με υπερδοσολογία θειοπεντάλης.

Τα αριθμητικά δεδομένα έχουν εκφραστεί ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση (SD), ενώ τα κατηγορικά έχουν εκφραστεί ποσοστιαία. Η κανονικότητα κάθε κατανομής ελέγχθηκε με τη μέθοδο Kolmogorov-Smirnov με επίπεδο σημαντικότητας Lilliefors. Η σύγκριση των αριθμητικών μεταβλητών αναλύθηκε με τις μεθόδους Student's t-test και τη μη παραμετρική δοκιμασία Mann-Whitney. Τα κατη-

γορικά δεδομένα αναλύθηκαν με τη χρήση της μεθόδου Fisher. Η σύγκριση των διαφορετικών χρονικών στιγμών των παραμέτρων για κάθε ομάδα πραγματοποιήθηκε με το ανά ζεύγη t-test αλλά και με τη δοκιμασία Wilcoxon. Οι διαφορές θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές όταν ορίστηκε το p<0,05. Χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό Statistical Package for Social Sciences (SPSS, v. 13.00, SPSS Inc, Chicago, IL) για την ανάλυση των δεδομένων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

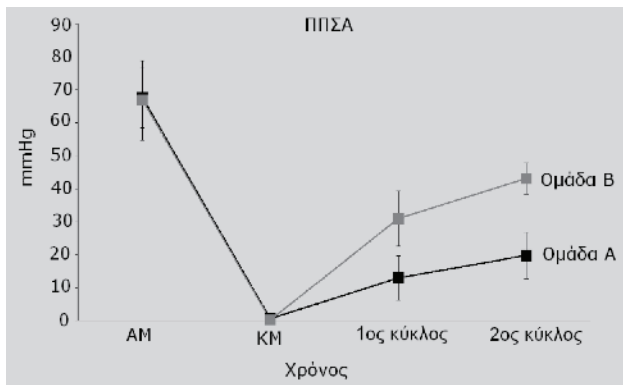
Αμέσως πριν από την πρόκληση ΚΜ, οι αιμοδυναμικές παράμετροι και τα επίπεδα τροπονίνης I, γαλακτικού οξέος και πρωτεϊνών NSE, S-100 δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντικές διαφορές (πίν. 1). Στο τέλος του 8ου min της αθεράπευτης ΚΜ, οι τιμές της ΠΠΣΑ κυμάνθηκαν και στις δύο ομάδες από 0–4 mmHg, ενώ το ETCO₂ ήταν μη ανιχνεύσιμο. Η ΠΠΣΑ στο τέλος του πρώτου κύκλου ΚΑΑ αυξήθηκε στατιστικώς σημαντικά στην ομάδα Β σε σχέση με την ομάδα Α, γεγονός που παρατηρήθηκε και στο δεύτερο κύκλο ΚΑΑ (εικ. 2).

Τα επίπεδα του γαλακτικού οξέος στην ομάδα Β ήταν σημαντικά χαμηλότερα από εκείνα της ομάδας Α, 2 ώρες μετά από την επιτυχή αναζωογόνηση (ομάδα Α: 7,2±0,9 mmol, ομάδα Β: 3,8±0,5 mmol, p<0,001), ενώ τα επίπεδα της τροπονίνης I ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες χωρίς στατιστική σημαντικότητα στις 2 (ομάδα Α: 25,3±2,5 ng/mL, ομάδα Β: 23,9±2,4 ng/mL, p=μη σημαντικό) και στις 4 ώρες (ομάδα Α: 45,6±5,2 ng/mL, ομάδα Β: 43,7±5,9 ng/mL, p=μη σημαντικό).

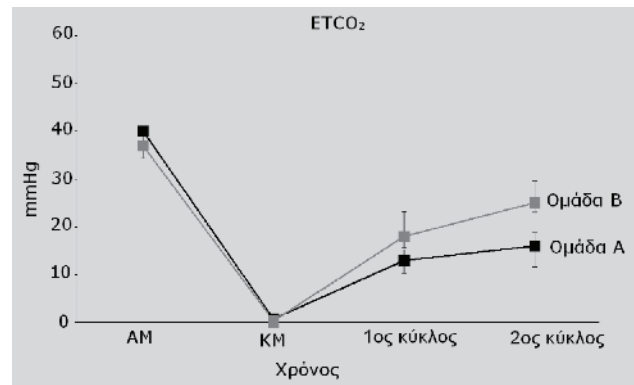
Πίνακας 1. Αιμοδυναμικές παράμετροι, κορεσμός περιφερικού αίματος και επίπεδα τροπονίνης I, NSE και S-100 αμέσως πριν από την πρόκληση ΚΜ.

Μεταβλητή	Ομάδα Α	Ομάδα Β
ΚΣ (bpm)	85,1±8,2	88,2±6,1
ΣΑΠ (mmHg)	110,4±10,3	108,7±12,1
ΔΑΠ (mmHg)	75,5±8,9	72,8±10,0
ΣΠΔΚ (mmHg)	12,3±1,3	12,7±1,1
ΔΠΔΚ (mmHg)	8,5±0,9	7,9±1,0
ΠΠΣΑ (mmHg)	67,7±9,2	65,1±10,2
SpO ₂ (%)	99,3±0,2	98,7±0,7
Τροπονίνη I (ng/mL)	0,2±0,1	0,1±0,1
Γαλακτικό οξύ (mmol/L)	1,5±0,4	1,7±0,4
NSE (ng/L)	0,2±0,1	0,3±0,1
S-100 (ng/L)	0,5±0,2	0,4±0,3

ΚΜ: Κοιλιακή μαρμαρυγή, ΚΣ: Καρδιακή συχνότητα, ΣΑΠ: Συστολική πίεση αορτής, ΔΑΠ: Διαστολική πίεση αορτής, ΣΠΔΚ: Συστολική πίεση δεξιού κόλπου, ΔΠΔΚ: Διαστολική πίεση δεξιού κόλπου, ΠΠΣΑ: Πίεση πλήρωσης στεφανιαίων αγγείων, SpO₂: Κορεσμός περιφερικού αίματος, NSE: Ειδική νευρωνική ενολάση, S-100: Πρωτεΐνη διαλυτή σε 100% θειικό αμμώνιο



Εικόνα 2. Η διακύμανση της ΠΠΣΑ στις δύο ομάδες κατά τη διάρκεια της ΚΜ και της ΚΑΑ (ΠΠΣΑ: Πίεση πλήρωσης στεφανιαίων αγγείων, ΑΜ: Αρχικές μετρήσεις, ΚΜ: Κοιλιακή μαρμαρυγή, ΚΑΑ: Καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση).



Εικόνα 3. Η διακύμανση του ETCO₂ στις δύο ομάδες κατά τη διάρκεια της ΚΜ και ΚΑΑ (ETCO₂: Τελοεκπνευστικό διοξείδιο του άνθρακα, ΑΜ: Αρχικές μετρήσεις, ΚΜ: Κοιλιακή μαρμαρυγή, ΚΑΑ: Καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση).

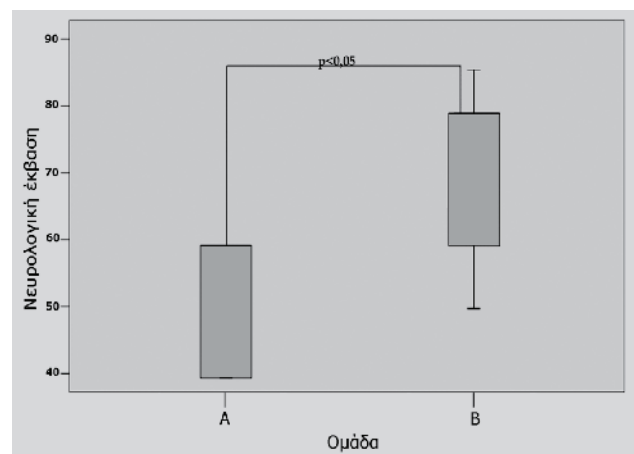
Η πρωτεΐνη NSE στα ζώα της ομάδας Α αυξήθηκε σημαντικά σε σχέση με τα ζώα της ομάδας Β στις 2 (ομάδα Α: $21,6 \pm 1,8$ ng/L, ομάδα Β: $8,2 \pm 1,1$ ng/L, $p < 0,001$) και στις 4 ώρες (ομάδα Α: $35,5 \pm 3,8$ ng/L, ομάδα Β: $10,6 \pm 2,4$ ng/L, $p < 0,001$) μετά από την επιτυχή αναζωογόνηση. Αντίστοιχες μεταβολές παρατηρήθηκαν και στα επίπεδα της πρωτεΐνης S-100 στις 2 (ομάδα Α: $23,8 \pm 3,8$ ng/L, ομάδα Β: $10,4 \pm 2,1$ ng/L, $p < 0,05$) και στις 4 ώρες (ομάδα Α: $31,5 \pm 2,4$ ng/L, ομάδα Β: $13,5 \pm 5,4$ ng/L, $p < 0,001$).

Το ETCO₂ αυξήθηκε στο τέλος του πρώτου κύκλου ΚΑΑ και στις δύο ομάδες σε σύγκριση με το 8ο min της αθεράπευτης ΚΜ. Στην ομάδα Β, όμως, τα επίπεδα του ETCO₂ ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα από εκείνα της ομάδας Α στους ακόλουθους δύο κύκλους ΚΑΑ (εικ. 3).

Αυτόματη κυκλοφορία ανέκτησαν 6 ζώα στην ομάδα Α και 15 στην ομάδα Β ($p < 0,05$). Συγκεκριμένα, 4 ζώα της ομάδας Α και 10 της ομάδας Β αναζωογονήθηκαν με επιτυχία μετά από τον πρώτο απινιδισμό, ενώ 2 ζώα της ομάδας Α και 5 της ομάδας Β μετά από το δεύτερο απινιδισμό. Κανένα ζώο δεν ανέκτησε αυτόματη κυκλοφορία στη συνέχεια. Τέσσερα ζώα από την ομάδα Α και 14 από την ομάδα Β επιβίωσαν για 48 ώρες ($p < 0,05$). Η νευρολογική έκβαση στα ζώα της ομάδας Β ήταν καλύτερη σε σχέση με τα ζώα της ομάδας Α, 48 ώρες μετά από την ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας (εικ. 4).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η βαζοπρεσίνη είναι ένα ενδογενές πεπτιδίο, με εκλεκτική αγγειοσυσπαστική δράση σε μη ζωτικούς ιστούς, ενώ ταυτόχρονα διατηρεί την αιματική ροή στα ζωτικά όργανα, όπως είναι η καρδιά και ο εγκέφαλος.¹⁰ Μέσω των V₁ υποδοχέων προάγει τη σύσπαση των λείων μυϊκών ινών



Εικόνα 4. Η νευρολογική έκβαση των δύο ομάδων 48 ώρες μετά από επιτυχή αναζωογόνηση.

των αγγείων, με αποτέλεσμα περιφερική αγγειοσύσπαση και αύξηση της αρτηριακής πίεσης, ενώ μέσω των V₂ υποδοχέων προάγει την αγγειοδιαστολή.^{11–13}

Πειραματικές μελέτες έχουν αναλύσει τη δράση της βαζοπρεσίνης σε καταστάσεις καρδιακής ανακοπής (ΚΑ). Ήδη έχει αποδειχθεί σε χοίρειο μοντέλο ΚΑΑ ανοικτού θώρακα ότι ο αποκλεισμός της ενδογενούς παραγόμενης βαζοπρεσίνης καταλήγει σε χαμηλότερη ΠΠΣΑ και κατά συνέπεια χαμηλότερη μυοκαρδιακή ροή, ενώ η εξωγενώς χορηγούμενη βαζοπρεσίνη βελτιώνει σημαντικά τη μυοκαρδιακή ροή και την ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας σε χοίρειο μοντέλο ΚΑ.¹⁴ Επί πλέον, σε κλινική μελέτη αποδείχθηκε ότι τα επίπεδα ενδογενούς βαζοπρεσίνης ήταν υψηλότερα στους ασθενείς που επιβίωσαν από επεισόδιο ΚΑ σε σύγκριση με τους ασθενείς που υπέκυψαν.^{15–17} Το γεγονός αυτό αποτελεί ένδειξη ότι η βαζοπρεσίνη μπορεί να είναι ένα

χρήσιμο φάρμακο σε καταστάσεις ΚΑ.¹⁵ Ενδιαφέρον έχει επίσης ότι η βαζοπρεσίνη παραμένει ενεργός ακόμη και σε καταστάσεις οξέωσης.^{18,19} Οι ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν τη χρήση της βαζοπρεσίνης με αρχικά συνιστώμενη δόση τις 40 IU ενδοφλεβίως.

Η λεβοσιμεντάνη δρα αυξάνοντας την ευαισθησία των συσταλών πρωτεϊνών ασβεστίου στο αμινοτελικό άκρο της καρδιακής τροπονίνης.²⁰ Επίσης, ασκεί αγγειοσυσπαστική δράση, χωρίς να αυξάνει τις ανάγκες του μυοκαρδίου σε O_2 ,²¹ ενώ, ταυτόχρονα, ασκεί και αγγειοδιασταλτική δράση στη συστηματική και στη στεφανιαία κυκλοφορία, χωρίς να αυξάνει την εμφάνιση αρρυθμιών.²² Η χορήγησή της κατά τη διάρκεια της ΚΑ και ΚΑΑ, καθώς και στην περίοδο μετά από την αναζωογόνηση, έχει δείξει ότι αυξάνει τη μυοκαρδιακή συσταλτικότητα και βελτιώνει την έκβαση θυμάτων ΚΑ.²³⁻²⁵ Τα εν λόγω ευρήματα είναι συμβατά με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, όπου η συγχορήγηση βαζοπρεσίνης-λεβοσιμεντάνης βελτίωσε την ΠΠΣΑ και κατ'επέκταση την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας.

Η εγκεφαλική ισχαιμία που εγκαθίσταται κατά τη διάρκεια της καρδιακής ανακοπής είναι αποτέλεσμα πολύπλοκων παθοφυσιολογικών μηχανισμών, ωστόσο τον κυριότερο ρόλο φαίνεται να διαδραματίζει η εγκεφαλική ροή αίματος (EPA). Η μείωση της EPA σχετίζεται στενά με την ιστολογική βλάβη, δεδομένου ότι η μείωσή της >60% και για >30 min έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία οιδήματος.^{26,27} Η ισχυρή περιφερική αγγειοδιασταλτική δράση της λεβοσιμεντάνης αυξάνει την EPA στις περιοχές του εγκεφάλου που υποαρδεύονται, καθώς ασκεί και αγγειοδιασταλτική δράση στη μικροκυκλοφορία του εγκεφάλου.

Η ειδική νευρωνική ενολάση (neuron specific enolase, NSE) είναι ένα ενδοκυτταρικό διμερές ένζυμο, που προκύπτει από το μεταβολισμό της γλυκόζης και βρίσκεται με τη μορφή γγ-ενολάσης στους νευρώνες και με τη μορφή αγ-ενολάσης στα νευροενδοκρινικά κύτταρα και στα καρκινικά κύτταρα στο μικροκυτταρικό τύπο καρκίνου του πνεύμονα. Έχει αποδειχθεί ότι τα επίπεδα της NSE αυξάνουν στην εγκεφαλική βλάβη και συσχετίζονται με την έκτασή της και με την πρόγνωση των ασθενών.²⁸

Η πρωτεΐνη S-100, διαλυτή σε 100% θειικό αμμώνιο, είναι μια ενδοκυτταρική, δεσμευτική του ασβεστίου, πρωτεΐνη. Η αβ-μορφή της βρίσκεται στα μελανοκύτταρα και στα νευρογλοιακά κύτταρα, ενώ η ββ-μορφή της στα νευρογλοιακά κύτταρα και στα κύτταρα του Schwann.²⁸ Η συγχορήγηση βαζοπρεσίνης-λεβοσιμεντάνης στην παρούσα μελέτη μείωσε τα επίπεδα και των δύο αυτών πρωτεϊνών, βελτιώνοντας την εγκεφαλική βλάβη και τη νευρολογική έκβαση, όπως φάνηκε και από τη νευρολογική εκτίμηση μετά από την ανάκτηση της αυτόματης κυκλοφορίας, γεγονός που μπορεί να αποδοθεί στην ισχυρή αγγειοδιασταλτική δράση της λεβοσιμεντάνης στη μικροκυκλοφορία του εγκεφάλου.

Αναγνωρίζεται φυσικά ότι η παρούσα μελέτη έχει κάποιους περιορισμούς. Τα ζώα που χρησιμοποιήθηκαν δεν έπασχαν από καρδιαγγειακή ή άλλη παθολογία, σε αντίθεση με τα περισσότερα θύματα ΚΑ. Οι θωρακικές συμπίεσεις και η ποιότητα εφαρμογής τους φαίνεται να έχουν τον πιο σημαντικό ρόλο κατά τη διάρκεια της ΚΑΑ, έτσι όπως έχει αποδειχθεί από κλινικές και πειραματικές μελέτες. Ακόμη και μικρή διακοπή στην εφαρμογή τους οδηγεί σε δραματική μείωση της ΠΠΣΑ, η οποία αποτελεί το μοναδικό θετικό προγνωστικό παράγοντα για επιτυχή απινιδισμό και αναζωογόνηση.²⁹ Όταν λοιπόν γίνεται προσπάθεια αναγωγής των αποτελεσμάτων που προέκυψαν από πειραματικές μελέτες ΚΑΑ στην κλινική πράξη, η ποιότητα των θωρακικών συμπίεσεων πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπ' όψη στην ερμηνεία τους, καθώς οι θωρακικές συμπίεσεις στα περισσότερα πειραματικά μοντέλα γίνονται μηχανικά, ενώ στις κλινικές μελέτες γίνονται χειροκίνητα, έχοντας χαμηλότερη αποτελεσματικότητα.^{30,31} Τέλος, πρέπει να σημειωθεί ότι στη συγκεκριμένη μελέτη δεν αξιολογήθηκαν οι πιθανές αλληλεπιδράσεις των αναισθητικών φαρμάκων στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η συγχορήγηση βαζοπρεσίνης-λεβοσιμεντάνης βελτίωσε το ποσοστό ανάκτησης αυτόματης κυκλοφορίας, τη 48ωρη επιβίωση, καθώς και τη νευρολογική έκβαση σε χοίρειο μοντέλο κοιλιακής μαρμαρυγής, σε σχέση με τη χορήγηση βαζοπρεσίνης ως μονοθεραπεία.

ABSTRACT

Co-administration of vasopressin-levosimendan improves survival in a swine model of ventricular fibrillation

E. BASSIAKOU, T. XANTHOS, I. PANTAZOPOULOS, K. STROUMPOULIS, V. LINARDOU, D. PAPADIMITRIOU, L. PAPADIMITRIOU

Department of Experimental Surgery and Surgical Research, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2011, 28(3):383–389

OBJECTIVE It was hypothesized that the co-administration of vasopressin and levosimendan during cardiopulmonary resuscitation would improve survival and neurological outcome in comparison to the administration of vasopressin alone, in a swine model of ventricular fibrillation. **METHOD** Ventricular fibrillation was induced in 30 piglets. The animals were randomized into two groups, to receive either vasopressin and placebo (group A, n=15) or vasopressin and levosimendan (group B, n=15). The animals were left untreated for 8 minutes before attempted resuscitation was conducted according to the 2005 international guidelines. **RESULTS** During cardiopulmonary resuscitation, coronary perfusion pressure increased significantly in group B. The mean level of serum lactate was statistically significantly decreased in group B 2 hours after return of spontaneous circulation. The levels of NSE and S-100 protein were significantly increased in group A, 2 and 4 hours into the post-resuscitation phase. Spontaneous circulation was restored in 6 animals in group A and in all 15 in group B ($p < 0.05$). Four animals in group A survived the 48-hour observational period in comparison to 14 animals in group B ($p < 0.05$). The neurological outcome was better in group B than in group A. **CONCLUSIONS** The co-administration of vasopressin-levosimendan during cardiopulmonary resuscitation increases the likelihood of return of spontaneous circulation, results in better 48-hour survival and improves the neurological outcome, in comparison to the administration of vasopressin alone, in a swine model of ventricular fibrillation.

Key words: Cardiac arrest, Levosimendan, Survival, Vasopressin, Ventricular fibrillation

Βιβλιογραφία

1. GOFF DC Jr, BRASS L, BRAUN LT, CROFT JB, FLESCHE JD, FOWKES FG ET AL. Essential features of a surveillance system to support the prevention and management of heart disease and stroke: A scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Stroke, and Cardiovascular Nursing and the Interdisciplinary Working Groups on Quality of Care and Outcomes Research and Atherosclerotic Vascular Disease. *Circulation* 2007, 115:127–155
2. COBB LA, FAHRENBRUCH CE, OLSUFKA M, COPASS MK. Changing incidence of out-of-hospital ventricular fibrillation, 1980–2000. *JAMA* 2002, 288:3008–3013
3. HANDLEY AJ, KOSTER R, MONSIEURS K, PERKINS GD, DAVIES S, BOSSAERT L ET AL. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 2. Adult basic life support and use of automated external defibrillators. *Resuscitation* 2005, 67(Suppl 1):S7–S23
4. NOLAN JP, DEAKIN CD, SOAR J, BÖTTIGER BW, SMITH G; EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005: Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2005, 67:S39–S86
5. PENSON PE, FORD WR, BROADLEY KJ. Vasopressors for cardiopulmonary resuscitation. Does pharmacological evidence support clinical practice? *Pharmacol Ther* 2007, 115:37–55
6. UKKONEN H, SARASTE M, AKKILA J, KNUUTI J, KARANKO M, IIDA H ET AL. Myocardial efficiency during levosimendan infusion in congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 2000, 68:522–531
7. TASSANI P, SCHAD H, HEIMISCH W, BERNHARD-ABT A, ETTNER U, MENDLER N ET AL. Effect of the calcium sensitizer levosimendan on the performance of ischaemic myocardium in anaesthetized pigs. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002, 16:435–441
8. KOUDOUNA E, XANTHOS T, BASSIAKOU E, GOULAS S, LELOVAS P, PAPADIMITRIOU D ET AL. Levosimendan improves the initial outcome of cardiopulmonary resuscitation in a swine model of cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007, 51:1123–1129
9. XANTHOS T, BASSIAKOU E, KOUDOUNA E, ROKAS G, GOULAS S, DONTAS I ET AL. Combination pharmacotherapy in the treatment of experimental cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2009, 27:651–659
10. MAYR VD, WENZEL V, VOELCKEL WG, KRISMER AC, MUELLER T, LURIE KG ET AL. Developing a vasopressor combination in a pig model of adult asphyxial cardiac arrest. *Circulation* 2001, 104:1651–1656
11. GUYTON AC. *Textbook of medical physiology*. 8th ed. Saunders, Philadelphia, 1991
12. THIBONNIER M, BAYER AL, LENG Z. Cytoplasmic and nuclear signaling pathways of V1-vascular vasopressin receptors. *Regul*

Pept 1993, 45:79–84

13. COOKE CR, WALL BM, HUCH KM, MANGOLD T. Cardiovascular effects of vasopressin following V1 receptor blockade compared to effects of nitroglycerin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001, 281:R887–R893
14. BIONDI-ZOCCAI GG, ABBATE A, PARISI Q, AGOSTONI P, BURZOTTA F, SANDRONI C ET AL. Is vasopressin superior to adrenaline or placebo in the management of cardiac arrest? A meta-analysis. *Resuscitation* 2003, 59:221–224
15. GARCÍA-VILLALÓN AL, GARCIA JL, FERNÁNDEZ N, MONGE L, GÓMEZ B, DIÉGUEZ G. Regional differences in the arterial response to vasopressin: Role of endothelial nitric oxide. *Br J Pharmacol* 1996, 118:1848–1854
16. LINDNER KH, STROHMENGER HU, ENSINGER H, HETZEL WD, AHNEFELD FW, GEORGIEFF M. Stress hormone response during and after cardiopulmonary resuscitation. *Anesthesiology* 1992, 77:662–668
17. BARLOW M. Vasopressin. *Emerg Med (Fremantle)* 2002, 14:304–314
18. LINDNER KH, PRENGEL AW, BRINKMANN A, STROHMENGER HU, LINDNER IM, LURIE KG. Vasopressin administration in refractory cardiac arrest. *Ann Intern Med* 1996, 124:1061–1064
19. WAYNE MA, RACHT EM, AGHABABIAN RV, KUDENCHUK PJ, ORNATO JP, SLOVIS CM. Prehospital management of cardiac arrest: How useful are vasopressor and antiarrhythmic drugs? *Prehosp Emerg Care* 2002, 6:72–80
20. ENDOH M. Mechanism of action of Ca²⁺ sensitizers – update 2001. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001, 15:397–403
21. JANSSEN PM, DATZ N, ZEITZ O, HASENFUSS G. Levosimendan improves diastolic and systolic function in failing human myocardium. *Eur J Pharmacol* 2000, 404:191–199
22. LILLEBERG J, YLÖNEN V, LEHTONEN L, TOIVONEN L. The calcium sensitizer levosimendan and cardiac arrhythmias: An analysis of the safety database of heart failure treatment studies. *Scand Cardiovasc J* 2004, 38:80–84
23. TOLLER W, WÖLKART G, STRANZ C, METZLER H, BRUNNER F. Contractile action of levosimendan and epinephrine during acidosis. *Eur J Pharmacol* 2005, 507:199–209
24. KRUMNIKL JJ, TOLLER WG, PRENNER G, METZLER H. Beneficial outcome after prostaglandin-induced post-partum cardiac arrest using levosimendan and extracorporeal membrane oxygenation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006, 50:768–770
25. HUANG L, WEIL MH, TANG W, SUN S, WANG J. Comparison between dobutamine and levosimendan for management of postresuscitation myocardial dysfunction. *Crit Care Med* 2005, 33:487–491
26. TYSON GW, TEASDALE GM, GRAHAM DI, McCULLOCH J. Focal cerebral ischemia in the rat: Topography of hemodynamic and histopathological changes. *Ann Neurol* 1984, 15:559–567
27. BELL BA, SYMON L, BRANSTON NM. CBF and time thresholds for the formation of ischemic cerebral edema, and effect of reperfusion in baboons. *J Neurosurg* 1985, 62:31–41
28. PFEIFER R, BÖRNER A, KRACK A, SIGUSCH HH, SURBER R, FIGULLA HR. Outcome after cardiac arrest: Predictive values and limitations of the neuroproteins neuron-specific enolase and protein S-100 and the Glasgow Coma Scale. *Resuscitation* 2005, 65:49–55
29. PARADIS NA, MARTIN GB, RIVERS EP, GOETTING MG, APPLETON TJ, FEINGOLD M ET AL. Coronary perfusion pressure and the return of spontaneous circulation in human cardiopulmonary resuscitation. *JAMA* 1990, 263:1106–1113
30. WIK L, KRAMER-JOHANSEN J, MYKLEBUST H, SØREBØ H, SVENSSON L, FELLOWS B ET AL. Quality of cardiopulmonary resuscitation during out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA* 2005, 293:299–304
31. OLASVEENGM TM, TOMLINSON AE, WIK L, SUNDE K, STEEN PA, MYKLEBUST H ET AL. A failed attempt to improve quality of out-of-hospital CPR through performance evaluation. *Prehosp Emerg Care* 2007, 11:427–433

Corresponding author:

E. Bassiakou, Department of Experimental Surgery and Surgical Research, University of Athens, Medical School, 15 Agiou Thoma street, GR-115 27 Athens, Greece
 e-mail: nbassiakou@yahoo.com

