

## Άρθρο Ανασκόπησης

# Καρδιακή Ανακοπή: Μοντέλο 3 Φάσεων

ΑΝΔΡΟΝΙΚΗ Χ. ΤΑΣΟΥΛΗ, Α. ΜΑΡΙΝΑΚΟΣ, Μ. ΣΕΦΕΡΟΥ

ΜΕΘ, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο, Καρδιολογική Κλινική, Κωνσταντοπούλειο Νοσοκομείο Ν. Ιωνίας, Ομάδας Καρδιοπνευμονικής Αναζωογόνησης Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας

Λέξεις ευρετηρίου:  
Καρδιακή ανακοπή,  
καρδιοπνευμονική  
αναζωογόνηση,  
ηλεκτρική φάση,  
κυκλοφορική φάση,  
μεταβολική φάση.

Ημερ. παραλαβής  
εργασίας:  
16 Νοεμβρίου 2010  
Ημερ. αποδοχής:  
15 Φεβρουαρίου 2011

Διεύθυνση  
Επικοινωνίας:  
Ανδρονίκη Τασούλη

Ωνάσειο  
Καρδιοχειρουργικό  
Κέντρο  
Καρδιοχειρουργική  
ΜΕΘ  
Α. Συγγρού 356  
176 74 Καλλιθέα  
e-mail:  
[atacard@hotmail.com](mailto:atacard@hotmail.com)

**Η** καρδιακή ανακοπή αποτελεί μάστιγα για το Δυτικό κόσμο με επίπτωση και θνητότητα που παραμένουν υψηλές παρά την υιοθέτηση θεραπευτικού αλγόριθμου για την αντιμετώπιση της καρδιακής ανακοπής, ανάλογα με τον αρχικό υποκείμενο ρυθμό, την ευρεία διάδοση των εμφυτευόμενων απινιδιστών και την ενσωμάτωση της χρήσης των αυτόματων εξωτερικών απινιδιστών στη διενεργούμενη εξω-νοσοκομειακή βασική καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση.

Ειδικά, η εξω-νοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή (out-of-hospital cardiac arrest, OHCA) αποτελεί μείζονα επιδημιολογική πρόκληση και καθοριστική παράμετρο για τη δημόσια υγεία. Η επίπτωση εκτιμάται σε αριθμό περιστατικών που κυμαίνονται από 184.000 έως 450.000 ετησίως στις ΗΠΑ, όπου υπάρχει συστηματική καταγραφή. Συνοπτικά δεδομένα από 37 Ευρωπαϊκές κοινότητες καταδεικνύουν ότι η ετήσια επίπτωση της εξω-νοσοκομειακής καρδιακής ανακοπής, ανεξαρτήτως του υποκείμενου ρυθμού ανέρχεται σε 38 άτομα/100.000 πληθυσμό. Παράλληλα, ο ρυθμός επιβίωσης ασθενών μετά από εξω-νοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή έως την έξοδο από το νοσοκομείο παραμένει απογοητευτικός. Συγκεκριμένα, η συνολική επιβίωση είναι μικρότερη του 5% στις ΗΠΑ και στον Καναδά καθώς ακόμη και μετά από βελτιστοποίηση του συστήματος απινιδισμού στο Οντάριο η επιβίωση κυμαίνεται από 4 έως 5%. Με βάση πιο πρόσφατα δεδομένα, στην Ευρώπη, η ετήσια

επίπτωση της εξω-νοσοκομειακής καρδιακής ανακοπής με υποκείμενο ρυθμό κοιλιακή μαρμαρυγή είναι 17/100.000 και η επιβίωση μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο είναι 10.7% για όλους τους ρυθμούς ανακοπής και 21,2% για την κοιλιακή μαρμαρυγή.<sup>2</sup> Τα προαναφερθέντα ποσοστά συμφωνούν σε σημαντικό βαθμό με νεώτερα επιδημιολογικά δεδομένα από τη Βόρεια Αμερική, με αναφερόμενο 8.4% διάμεσο ρυθμό επιβίωσης μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο και 22% μετά από καρδιακή ανακοπή με υποκείμενο ρυθμό κοιλιακή μαρμαρυγή. Ανεξαρτήτως των απόλυτων αριθμών, η εξω-νοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή, παρά τη βελτίωση της επιβίωσης χάρη στην αναμόρφωση του συστήματος δημόσιας υγείας, ευθύνεται για σημαντικό ποσοστό στην ετήσια θνητότητα στη Βόρεια Αμερική και στην Ευρώπη.

Επομένως, είναι απόλυτα δικαιολογημένη και επίκαιρη η διατύπωση γενικότερου προβληματισμού. Μετά από 40 χρόνια καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης (ΚΑΡΠΑ), η μέση επιβίωση παραμένει χαμηλή, ενώ ο αλγόριθμος, βασισμένος αποκλειστικά στον υποκείμενο ρυθμό καρδιακής ανακοπής, χαρακτηρίζεται από «στατικότητα» καθώς δε μεταβάλλεται είτε πρόκειται για ανακοπή διάρκειας 1 min είτε για ανακοπή διάρκειας 15 min. Πειραματικά δεδομένα επιβεβαιώνουν ένα «χ ρ ο ν ο ε υ α ί σ θ η τ ο» μοντέλο 3 φάσεων για την ΚΑΡΠΑ, ώστε να τροποποιείται αυτή, ανάλογα με το χρόνο από την

εγκατάσταση της ανακοπής, κυρίως της οφειλόμενης σε απινιδώσιμο ρυθμό. Δεδομένα σε ερευνητικό και κλινικό επίπεδο υποστηρίζουν την εξέλιξη της παθολογίας σε 3 φάσεις μετά από καρδιακή ανακοπή με αρχικό υποκείμενο ρυθμό κοιλιακή μαρμαρυγή. Παρά την ύπαρξη τέτοιων δεδομένων και τα θεωρητικά πλεονεκτήματα, οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες δεν υιοθετούν «χρονοεξαρτώμενες» παρεμβάσεις. Αντιθέτως, στις κατευθυντήριες οδηγίες του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου Αναζωογόνησης καταργείται η διενέργεια ΚΑΡΠΑ για προκαθορισμένη περίοδο πριν τον απινιδισμό σε ανακοπή που συνέβη χωρίς την παρουσία μαρτύρων. Υποστηρίζεται η διενέργεια ΚΑΡΠΑ μόνο μέχρι να ετοιμαστεί ο απινιδωτής, καθώς η όποια χρονική καθυστέρηση μπορεί να αποβεί ολέθρια για την επιτυχία του απινιδισμού. Με δεδομένη τη δυσχέρεια καθορισμού του χρονικού διαστήματος που μεσολαβεί από την καρδιακή ανακοπή έως την έναρξη της θεραπευτικής αντιμετώπισης, κυρίως απουσία μαρτύρων, η αναγνώριση του υποκείμενου ρυθμού αποτελεί προτεραιότητα. Με την έννοια αυτή, οι κατευθυντήριες οδηγίες προτάσσουν την ανάγκη σύνδεσης του θύματος της καρδιακής ανακοπής με τον απινιδωτή για την αναγνώριση του υποκείμενου ρυθμού το συντομότερο δυνατό και τη διενέργεια απινιδισμού επί κοιλιακής μαρμαρυγής, υιοθετώντας την καλύτερα τεκμηριωμένη θεραπευτική παρέμβαση, τον απινιδισμό, που αφορά στην ηλεκτρική φάση. Οι 3 φάσεις διαμορφώνουν μια συνέχεια – ολότητα, στην οποία κάθε φάση περιγράφει την κυρίαρχη δυσλειτουργία και, ως απόρροια αυτής της διαπίστωσης, προτείνεται η υιοθέτηση της κατάλληλης θεραπευτικής αντιμετώπισης. Το μοντέλο των 3 φάσεων της καρδιακής ανακοπής και κατ' επέκταση της καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης:

- αποκηρύσσει τη στατική θεώρηση του φαινομένου και εκφράζει την ύπαρξη «δυναμικής»
- αντικατοπτρίζει την εξέλιξη της φυσιολογίας της καρδιακής ανακοπής σε πλήρη εξάρτηση από την πάροδο του χρόνου
- εμπερικλείει τη χρονική διάσταση ως καθοριστική παράμετρο για τη διαμόρφωση του θεραπευτικού αλγόριθμου.

Το «χρονοεαίσθητο» μοντέλο 3 φάσεων<sup>3</sup> προβάλλει την αναγκαιότητα «κριτικών» παρεμβάσεων που επιλέγονται με βάση το προαναφερθέν πρωταρχικό κριτήριο, το μεσοδιάστημα από την καρδιακή ανακοπή έως τη χρονική στιγμή έναρξης της θεραπευτικής αντιμετώπισης. Σηματοδοτεί την υιοθέτηση ειδικής ως προς τις επιμέρους φάσεις της καρδιακής ανακοπής θεραπείας και περιλαμβάνει:

- Την ηλεκτρική φάση που διαρκεί από τη στιγμή της καρδιακής ανακοπής έως περίπου 4 min μετά
- Την κυκλοφορική φάση που αντιστοιχεί στο χρονικό διάστημα 4 έως 10 min μετά από την καρδιακή ανακοπή
- Τη μεταβολική φάση που εκτείνεται στο χρονικό διάστημα που έπεται των πρώτων 10 min από την καρδιακή ανακοπή
- (Resuscitation After Cardiac Arrest: A 3-Phase Time – Sensitive Model)

Αναντίρρητο περιορισμό συνιστά η αδυναμία αυστηρού καθορισμού των χρονικών ορίων μεταξύ των επιμέρους φάσεων. Ειδικά, η εκτίμηση του χρονικού διαστήματος που μεσολαβεί από την καρδιακή ανακοπή έως την έναρξη της θεραπευτικής απόκρισης είναι εξαιρετικά δυσχερές και ανακριβής.<sup>4</sup>

Η διάκριση των επιμέρους φάσεων στοχεύει στην ανάδειξη της πρωταρχικής και κατεξοχήν αποτελεσματικής θεραπευτικής παρέμβασης σε κάθε χρονική περίοδο σε συνάρτηση με την επικρατούσα διαταραχή:

-Στην ηλεκτρική φάση, στην οποία κυριαρχεί η ηλεκτρική διαταραχή κρίνεται επιτακτική η ηλεκτρική θεραπεία, ο άμεσος απινιδισμός.

-Στην κυκλοφορική φάση, στην οποία επικρατεί η υπο-άρδευση με συνθήκες ισχαιμίας ζωτικών οργάνων (εγκέφαλος, μυοκάρδιο) προέχει η αποκατάσταση στοιχειώδους κυκλοφορίας για τη διασφάλιση οξυγόνου και την παράλληλη απομάκρυνση-έκπλυση τοξικών μεταβολικών προϊόντων, δηλαδή η διενέργεια βασικής ΚΑΡΠΑ

-Στη μεταβολική φάση, η οποία χαρακτηρίζεται από βλάβη αναστρέψιμη ή μη σε συνάρτηση με την απελευθέρωση μεταβολικών παραγόντων στη φάση ισχαιμίας – επαναιμάτωσης, η ήπια θεραπευτική υποθερμία (32-34°C) και άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις με στόχο την πρόληψη ή διόρθωση των επερχόμενων μεταβολικών διαταραχών αποτελούν δόκιμη πρακτική.

Επιχειρείται ανασκόπηση των δημοσιευμένων στην αγγλική γλώσσα άρθρων που ανευρίσκονται στο MEDLINE με θέμα την εξω-νοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή και το χρονισμό των θεραπευτικών παρεμβάσεων με λέξεις-κλειδιά: εξω-νοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή, καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση, χρονικό διάστημα από την καρδιακή ανακοπή έως την καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση.

### Ηλεκτρική φάση

Το σύνολο των δεδομένων από πειραματικές και κλινικές μελέτες υποστηρίζουν την αναμφισβήτητη αξία

του άμεσου απινιδισμού, όταν ο υποκείμενος ρυθμός καρδιακής ανακοπής είναι η κοιλιακή μαρμαρυγή ή η άσφυγμη κοιλιακή ταχυκαρδία. Από τη δεκαετία του 1980 αναγνωρίστηκε η σημασία του έγκαιρου εξωτερικού απινιδισμού σε πλήρη συμφωνία με τις καμπύλες χρόνου/επιβίωσης που κατέδειξαν τη δυσμενή επίδραση του χρόνου στην επιβίωση, με μείωση αυτής κατά 8-10% για κάθε min που περνάει.<sup>5</sup> Ενδεικτική της δραματικής ελάττωσης της αποτελεσματικότητας του απινιδισμού σε συνάρτηση με το χρόνο είναι η διαπίστωση 100% επιτυχίας του απινιδισμού στο ηλεκτροφυσιολογικό εργαστήριο αμέσως μετά από την εισαγωγή προκλητής κοιλιακής μαρμαρυγής σε αντιδιαστολή με τη σπάνια αποκατάσταση του ρυθμού άρδευσης, εάν ο απινιδισμός επιχειρηθεί μετά από 20 min κοιλιακής μαρμαρυγής.<sup>6</sup> Ως επιστέγασμα της αποδοχής της μεθόδου, τόσο η American Heart Association (AHA), όσο και το European Resuscitation Council (ERC), αλλά και ο διεθνής σύνδεσμος ILCOR αναγνωρίζουν ως σύσταση τάξης I τον άμεσο απινιδισμό. Η θεραπευτική αξία του άμεσου απινιδισμού αναγνωρίζεται περαιτέρω στις πρόσφατες Ευρωπαϊκές οδηγίες,<sup>7</sup> με τη σύσταση αντιμετώπισης της κοιλιακής μαρμαρυγής με τρία διαδοχικά σοκ αντί για ένα, όταν η κοιλιακή μαρμαρυγή συμβαίνει παρουσία μαρτύρων σε ασθενείς που παρακολουθούνται σε μόνιτορ στο αιμοδυναμικό εργαστήριο ή στο αμέσως επόμενο διάστημα μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση. Γενικά, η ηλεκτρική φάση είναι η περισσότερο αποδεκτή και ίσως η καλύτερα τεκμηριωμένη από τις τρεις φάσεις του τριφασικού μοντέλου της καρδιακής ανακοπής.

Στην κλινική πράξη, επιβεβαιώνεται η θεραπευτική αξία του πρώιμου απινιδισμού και εδραιώνεται το τριφασικό μοντέλο της καρδιακής ανακοπής με έμφαση στην ηλεκτρική φάση, όπως προκύπτει από τις άμεσες εφαρμογές του στον εμφυτευμένο απινιδιστή και στα προγράμματα απινιδισμού με τη χρήση αυτόματου εξωτερικού απινιδιστή στο κοινό. Ειδικότερα:

- Η χρήση του εμφυτευμένου καρδιομετατροπέα-απινιδιστή (ICD) συνιστά αδιάψευστο παράδειγμα της αποτελεσματικότητας του απινιδισμού στην ηλεκτρική φάση, ήτοι στα πρώτα 4 min από την καρδιακή ανακοπή
- Ο απινιδισμός εντός 15-20 sec από την έναρξη της κοιλιακής μαρμαρυγής σπανίως αποτυγχάνει να αποκαταστήσει την οργανωμένη ηλεκτρική δραστηριότητα
- Μετα-ανάλυση 3 μεγάλων κλινικών μελετών δευτερογενούς πρόληψης που συγκρίνει τη χρήση

ICD με τη χορήγηση αμωδαρόνης επιβεβαιώνει την υπεροχή των ICDs με μικρότερη θνητότητα ανεξαρτήτως αιτιολογίας και ελάττωση των αρρυθμιών, κατά κύριο λόγο σε ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξωθήσεως.<sup>8</sup>

Αλλά και στην εξω-νοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή, η χρήση του αυτόματου εξωτερικού απινιδιστή επιβραβεύεται από το σύνολο των κλινικών δεδομένων, όπως αυτά προκύπτουν από διενεργηθείσες κλινικές μελέτες μικρότερης ή μεγαλύτερης έκτασης, αναδρομικού ή προοπτικού χαρακτήρα. Εξάλλου, η κοιλιακή μαρμαρυγή παραμένει ο κυρίαρχος υποκείμενος ρυθμός στα πρώτα 3-5 min μετά από καρδιακή ανακοπή «στην κοινότητα». Κατά συνέπεια, ο «πρώιμος» απινιδισμός έχει καθιερωθεί στην εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή (Out of Hospital Cardiac Arrest, OHCA) που κατά κύριο λόγο οφείλεται σε κοιλιακή μαρμαρυγή.<sup>8</sup> Ειδικότερα:

-Στη μελέτη του Seattle<sup>9</sup> περιγράφεται η ανακοπή παρουσία μαρτύρων με παράλληλη κινητοποίηση του τοπικού συστήματος επείγουσας προνοσοκομειακής βοήθειας και μετά από ανάλυση των υποομάδων διαπιστώνεται ότι το όφελος, όταν προτάσσεται η Βασική ΚΑΡΠΑ αφορά σε κοιλιακή μαρμαρυγή διάρκειας άνω των 3 min, ενώ επί κοιλιακής μαρμαρυγής διάρκειας μικρότερης των 3 min αναδεικνύεται η υπεροχή του άμεσου απινιδισμού. Συγκεκριμένα, 105 από τα 148 άτομα με εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή σε καζίνο στις ΗΠΑ είχαν ως υποκείμενο ρυθμό κοιλιακή μαρμαρυγή. Εξ αυτών, 90 άτομα υπέστησαν καρδιακή ανακοπή παρουσία μαρτύρων με καταγραφή στο βίντεο του συστήματος επιτήρησης, εκ των οποίων το 53% επιβιώνει μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο. Το μεσοδιάστημα από την καρδιακή ανακοπή έως τον πρώτο απινιδισμό με τη χρήση αυτόματου εξωτερικού απινιδιστή ήταν 4.4±2.9 min. Το ποσοστό επιβίωσης ανέρχεται σε 74% για όσους υποβλήθηκαν σε απινιδισμό τα πρώτα 3 min και σε 49% για άτομα που υποβλήθηκαν σε απινιδισμό μετά τα πρώτα 3 min. Οι ερευνητές καταδεικνύουν ότι ο απινιδισμός, όταν προηγείται στην ηλεκτρική φάση διασφαλίζει τη βελτίωση της επιβίωσης. Υπογραμμίζεται ότι τεκμηριώνουν καλή επιβίωση ακόμη και μετά από 6 min κοιλιακής μαρμαρυγής (χρονικό διάστημα από την καρδιακή ανακοπή έως τον απινιδισμό).<sup>9</sup>

Σε άλλη κλινική μελέτη,<sup>10</sup> 200 άτομα, στη διάρκεια μιας δεκαετίας, υπέστησαν εξω-νοσοκομειακή ανακοπή με υποκείμενο ρυθμό κοιλιακή μαρμαρυγή που αντιμετωπίστηκε άμεσα με απινιδισμό (Olmsted Country, Minnesota). Από το σύνολό τους, 138 άτο-

μα επιβιώνουν έως το νοσοκομείο (69%) και 79 άτομα επιβιώνουν έως την έξοδο από το νοσοκομείο (40%). Το μυοκάρδιο μετά την αποκατάσταση οργανωμένης ηλεκτρικής δραστηριότητας κατά την ηλεκτρική φάση αναλαμβάνει επαρκώς, με αποτέλεσμα τη διασφάλιση της «ικανής και αναγκαίας» μυοκαρδιακής αντλίας.

Σε αναδρομική μελέτη παρατήρησης<sup>11</sup> σε 2193 ασθενείς μετά από εξω-νοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή παρουσία «μαρτύρων» στη διάρκεια 15 ετών αναπαράγεται το τριφασικό μοντέλο της καρδιακής ανακοπής με υποκείμενο αρχικό ρυθμό κοιλιακή μαρμαρυγή. Τα αποτελέσματα της μελέτης επιβεβαιώνουν τη σημασία του «πρώιμου» απινιδισμού και της διενέργειας βασικής ΚΑΡΠΑ από το «μάρτυρα» της καρδιακής ανακοπής γιατί και οι δύο αυτοί παράγοντες σχετίζονται σημαντικά και ουσιαστικά με την επιβίωση.

Ο Campbell RL και οι συνεργάτες του σε αναδρομική ανάλυση προοπτικά συλλεχθέντων δεδομένων στη διάρκεια 14 ετών<sup>12</sup> επιδιώκουν την αξιολόγηση της αναγκαιότητας των παρεμβάσεων της βασικής και της εξειδικευμένης καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης (ΒΚΑΡΠΑ και ΕΚΑΡΠΑ) μεταξύ των ατόμων που επιβίωσαν με νευρολογική ακεραιότητα. Συμπεριλαμβάνονται 224 ασθενείς με εξω-νοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή παρουσία μαρτύρων και με υποκείμενο ρυθμό κοιλιακή μαρμαρυγή. Από αυτούς, 58 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν στην ηλεκτρική φάση (1η φάση, 0-5 min), 112 ασθενείς στην κυκλοφορική φάση (2η φάση, 5-8 min) και 48 ασθενείς στη μεταβολική φάση (3η φάση, >8 min). Τεκμηριώνεται στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση, στην επιβίωση με νευρολογική αριότητα, στην επάνοδο αυτόματης κυκλοφορίας (restoration of spontaneous circulation, ROSC) μεταξύ της 1ης και 2ης φάσης με απινιδισμό, αλλά όχι μεταξύ της 2ης και 3ης φάσης.

Διαπιστώνεται ότι η αξία τόσο της ΒΚΑΡΠΑ, όσο και της ΕΚΑΡΠΑ αυξάνεται, όταν παρατείνεται η καρδιακή ανακοπή. Διενέργεια απινιδισμού ταχέως σχετίζεται με την επιβίωση, ανεξάρτητα από τη διενέργεια ΒΚΑΡΠΑ ή ΕΚΑΡΠΑ στην 1η φάση. Επιπροσθέτως:

- Η βασική καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση, μεμονωμένη, δεν επιφέρει στατιστικά σημαντική αύξηση στην επιβίωση σε καμιά φάση της καρδιακής ανακοπής
- Καταγράφεται τάση αύξησης επανόδου της αυτόματης κυκλοφορίας με τον απινιδισμό, όταν η καρδιακή ανακοπή διαρκεί >6 min
- Συνδυασμός βασικής καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης με τον απινιδισμό επιτυγχάνει σε

μεγαλύτερο ποσοστό επάνοδο της αυτόματης κυκλοφορίας στη 3η φάση.

Σε πειραματική μελέτη, μελετώντας την επίδραση της εφαρμογής διαφορετικών κυματομορφών ηλεκτρικού ρεύματος απινιδισμού μετά από 6 λεπτά κοιλιακής μαρμαρυγής, με ή χωρίς βασική ΚΑΡΠΑ (θωρακικές συμπίεσεις και εμφυσήσεις) προ του απινιδισμού, οι ερευνητές<sup>8</sup> ανέδειξαν ότι σε κανένα από τα πειραματόζωα που απινιδώθηκαν άμεσα δεν αποκαταστάθηκε ρυθμός συμβατός με κυκλοφορία, ανεξαρτήτως κυματομορφής του ρεύματος απινιδώσεως (0/12). Αντιθέτως, όταν η βασική ΚΑΡΠΑ προηγείται του απινιδισμού, τότε 46% (11/24) παρουσιάζουν καρδιακό ρυθμό συμβατό με κυκλοφορία.

Πρόσφατα, σε πειραματικό επίπεδο,<sup>13</sup> αμφισβητείται η αξία διενέργειας άμεσου απινιδισμού στην ηλεκτρική φάση. Σε ερευνητική εργασία σε πειραματικό ζωικό μοντέλο («domestic dogs») συγκρίνεται η διενέργεια απινιδισμού πρώτου έναντι θωρακικών συμπίεσεων πρώτων σε μοντέλο κοιλιακής μαρμαρυγής διάρκειας 4 min. Με την υιοθέτηση του Αλγόριθμου, δε διαπιστώνεται υπεροχή στην 24ωρη επιβίωση, όταν προηγείται απινιδισμός των θωρακικών συμπίεσεων.

Η ποιότητα της παρεχόμενης ΒΚΑΡΠΑ αποτελεί έναν υπαρκτό περιοριστικό παράγοντα στην κλινική πράξη. Η υστέρηση σε αποτελεσματικότητα των θωρακικών συμπίεσεων, οι συχνές διακοπές κατά τη διάρκεια της ΒΚΑΡΠΑ ερμηνεύουν δυνητικά την περιορισμένη επίδραση της ΒΚΑΡΠΑ στην επιβίωση σε κλινικό επίπεδο και δικαιολογούν δυνητικά το προαναφερθέν πειραματικό εύρημα.<sup>14,15</sup>

Η συγκεκριμένη πειραματική εργασία ουσιαστικά υπογραμμίζει την αναγκαιότητα αποτελεσματικής εφαρμογής του αλγόριθμου της καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης.

### **Μονοφασικό ή διφασικό ρεύμα;**

Μελέτες σε ζωικά μοντέλα κατέδειξαν ότι το διφασικό ρεύμα έχει 30 έως 56% χαμηλότερο ουδό απινιδισμού, συγκριτικά με το μονοφασικό ρεύμα για κοιλιακή μαρμαρυγή βραχείας διάρκειας. Σε κοιλιακή μαρμαρυγή διάρκειας 10 min το διφασικό ρεύμα έχει 38 έως 56% χαμηλότερο ουδό απινιδισμού. Στην κλινική πράξη, το σύνολο των εμφυτευμένων απινιδιστών και των αυτόματων εξωτερικών απινιδιστών απελευθερώνουν διφασικό ρεύμα. Σε μετα-ανάλυση δεδομένων 6 τυχαιοποιημένων μελετών από τον Faddy et al, κατά τη σύγκριση του μονοφασικού (monophasic damped sine defibrillation, MDS)

με το διφασικό ηλεκτρικό ρεύμα ίδιας ισχύος (200J), προκύπτει ότι το διφασικό ρεύμα υπερέχει καθώς ελαττώνει κατά 81% τον κίνδυνο αποτυχίας του πρώτου απινιδισμού και κατ' επέκταση την επίπτωση της ανθεκτικής κοιλιακής μαρμαρυγής και της ασυστολίας μετά από απινιδισμό.<sup>16</sup>

Εξάλλου, κατά τη σύγκριση ειδικού τύπου διφασικού ρεύματος συγκεκριμένης μορφολογίας (rectilinear biphasic defibrillation) με το μονοφασικό ρεύμα (MDS) στο Τορόντο, Οντάριο μετά από εξω-νοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή (ORBIT Trial), η χορήγηση 200 J διφασικού ρεύματος αυτής της μορφολογίας υπερέχει ισόποσου ή μεγαλύτερης ενέργειας (200 ή 360J) μονοφασικού ρεύματος στην αποκατάσταση οργανωμένου ρυθμού. Παρά την υψηλότερη πιθανότητα αποκατάστασης ηλεκτρικής δραστηριότητας, δεν παρατηρείται διαφορά στην επιβίωση έως την εισαγωγή στο νοσοκομείο και έως την έξοδο από το νοσοκομείο, εύρημα που δυνητικά ερμηνεύεται από τη χορήγηση απινιδισμού στην κυκλοφορική φάση κατά το τριφασικό μοντέλο. Αν και απουσιάζουν τα κλινικά δεδομένα για τη σύγκριση διφασικού έναντι μονοφασικού ρεύματος στην ηλεκτρική φάση της καρδιακής ανακοπής, προτείνεται και έχει επικρατήσει η χρήση του διφασικού ρεύματος. Ο απινιδισμός με διφασικό ρεύμα προκρίνεται για εξω-νοσοκομειακή ή ενδονοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή.

Συμπερασματικά, στην ηλεκτρική φάση της καρδιακής ανακοπής, η άμεση χορήγηση απινιδισμού με διφασικό ρεύμα επιτυγχάνει δυνητικά βελτίωση στην επιβίωση της τάξης του 50% και κατά συνέπεια, συστήνεται ως «στοχευμένη» στην πρωταρχική ηλεκτρική διαταραχή θεραπεία εκλογής.

### Κυκλοφορική Φάση

Ως κυκλοφορική ή αιμοδυναμική φάση κατά το τριφασικό μοντέλο της καρδιακής ανακοπής ορίζεται η χρονική περίοδος που εκτείνεται από τα πρώτα 4-5 min μετά την καρδιακή ανακοπή έως το 10ο περίπου min και κατά τη διάρκειά της αναγνωρίζεται ως πιο αποτελεσματική αρχική παρέμβαση η εφαρμογή ΒΚΑΡΠΑ (θωρακικές συμπίεσεις / αερισμός), ακολουθούμενη από τη διενέργεια απινιδισμού.<sup>3</sup>

Μετά την παρέλευση των πέντε πρώτων min από την καρδιακή ανακοπή, το «μαρμαίρουν» μυοκάρδιο έχει ήδη χρησιμοποιήσει μεγάλο ποσοστό από τα ενεργειακά του αποθέματα σε ATP και οι θωρακικές συμπίεσεις που αυξάνουν την πίεση άρδευσης κρίνονται απαραίτητες τόσο πριν, όσο και μετά τη χορήγηση απινιδισμού, παρέχοντας στα μυοκαρδιακά κύττα-

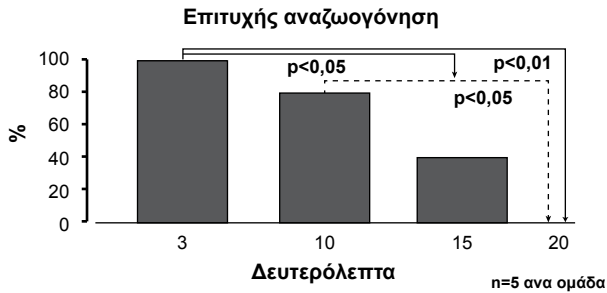
ρα οξυγόνο και αναπληρώνοντας σε σημαντικό βαθμό τα εξαντλημένα ενεργειακά αποθέματα. Η θεωρία της κυκλοφορικής φάσης υποστηρίζεται από πειράματα σε ζώα αλλά και από κλινικές μελέτες.

Σε πειραματικό μοντέλο, στο οποίο συμμετέχουν 10 πειραματόζωα (dogs), ο συνδυασμός της βασικής ΚΑΡΠΑ με τη χορήγηση επινεφρίνης υπερέχει καθώς οδηγεί σε υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης, όταν εφαρμόζεται μετά από 5 ή 9 min κοιλιακής μαρμαρυγής, συγκριτικά με τον άμεσο απινιδισμό ή το συνδυασμό βασικής ΚΑΡΠΑ για 1 min ακολουθούμενης από απινιδισμό. Όταν η διάρκεια της καρδιακής ανακοπής με υποκείμενο ρυθμό κοιλιακή μαρμαρυγή είναι μεγαλύτερη των 5 min, ο άμεσος απινιδισμός είναι επιτυχής σε ποσοστό 30% (3/10) αλλά σε κανένα από τα πειραματόζωα δεν αποκαθίσταται η αυτόματη κυκλοφορία (0/10), σε αντίθεση με το συνδυασμό βασικής ΚΑΡΠΑ και επινεφρίνης πριν από τον απινιδισμό που οδηγεί σε ποσοστό επιτυχούς απινιδισμού και επανόδου αυτόματης κυκλοφορίας 70% (7/10) και 40% (4/10), αντίστοιχα.<sup>17</sup> Σε νεότερο πειραματικό μοντέλο αναφέρεται ότι μετά από 7,5 min κοιλιακής μαρμαρυγής, η πρόταξη του συνδυασμού βασικής ΚΑΡΠΑ για 5 min και επινεφρίνης οδηγεί σε αξιοσημείωτη βελτίωση της επιβίωσης σε σχέση με τον άμεσο απινιδισμό (επιβίωση 64% έναντι 21%, αντίστοιχα).<sup>18</sup>

Άλλοι ερευνητές καταδεικνύουν ότι μετά από 8 min κοιλιακής μαρμαρυγής, ο συνδυασμός της βασικής ΚΑΡΠΑ με παράλληλη χρήση φαρμακευτικών ουσιών (επινεφρίνη, λιδοκαΐνη, βρετύλιο και προπρανολόλη) οδηγεί σε ποσοστό 77% στην επάνοδο της αυτόματης κυκλοφορίας, έναντι μόλις 22% με τον άμεσο απινιδισμό.<sup>19</sup>

Σε πειραματικό μοντέλο χοίρων, ο Yu και συν. διαπιστώνουν ότι μετά από 7 min κοιλιακής μαρμαρυγής η χρονική διάρκεια διακοπής της βασικής ΚΑΡΠΑ αμέσως προ της χορήγησης απινιδισμού (το χρονικό διάστημα που απαιτείται για την ανάλυση του ρυθμού και τη φόρτιση του απινιδιστή) συσχετίζεται με το θεραπευτικό αποτέλεσμα έτσι, ώστε, όσο μεγαλύτερο είναι το μεσοδιάστημα προ του απινιδισμού, τόσο μικρότερος είναι ο ρυθμός επιβίωσης. Ειδικότερα, διακοπή της βασικής ΚΑΡΠΑ προ του απινιδισμού για 3, 10, 15 και 20 sec οδηγεί σε χρονο-εξαρτώμενη επάνοδο της αυτόματης κυκλοφορίας της τάξεως του 100%, 80%, 40% και 0% αντίστοιχα. (Σχήμα 1).<sup>20</sup>

Η δυσμενής επίδραση μη εφαρμογής βασικής ΚΑΡΠΑ προ του απινιδισμού είναι ευρύτερα αποδεκτή, όπως προκύπτει από το γεγονός ότι οι ερευνητές,



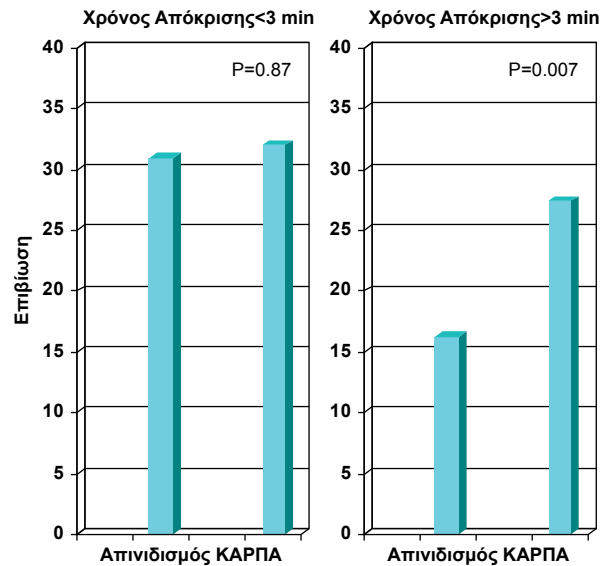
**Σχήμα 1.** Επίδραση της χρονικής διάρκειας διακοπής της βασικής ΚΑΡΠΑ στην επάνοδο της αυτόματης κυκλοφορίας. Yu et al, Circulation 2002.

στα εργαστήρια, για να προκαλέσουν άσφυγμη ηλεκτρική δραστηριότητα, καταφεύγουν στην πρόκληση κοιλιακής μαρμαρυγής στα πειραματόζωα, ακολούθως δεν εφαρμόζουν θωρακικές συμπίεσεις για αρκετά λεπτά και τελικά χορηγούν απινιδισμό. Στο σύνολό τους, τα προαναφερθέντα πειραματικά μοντέλα καταλήγουν στην κοινή διαπίστωση ότι, μετά τα πρώτα 4-5 min της καρδιακής ανακοπής, ο απινιδισμός πριν τη διενέργεια θωρακικών συμπίεσεων δεν αποτελεί ιδανική θεραπεία, αντιθέτως μπορεί ακόμη και να αντενδείκνυται υπό αυτές τις συνθήκες.

Τα αποτελέσματα δυο κλινικών μελετών οδηγούν στην πεποίθηση ότι η επίδραση στην επιβίωση μπορεί να είναι ανάλογη και στον άνθρωπο. Ειδικότερα:

Ο Cobb και οι συνεργάτες του μελέτησαν την επίδραση του πρώιμου, συγκριτικά με τον όψιμο απινιδισμό, μετά από τη διενέργεια βασικής ΚΑΡΠΑ σε καρδιακές ανακοπές που αντιμετωπίζονται από διασώστες του συστήματος άμεσης βοήθειας στο Seattle των ΗΠΑ, επικεντρώνοντας στο ρυθμό επιβίωσης κατά τη διάρκεια δυο περιόδων. Κατά τη διάρκεια της πρώτης χρονικής περιόδου, εφαρμόζονται οι κατευθυντήριες οδηγίες με αρχική θεραπεία τον άμεσο απινιδισμό και καταγεγραμμένη συνολική επιβίωση 24%. Κατά τη διάρκεια της δεύτερης περιόδου, εφαρμόζονται θωρακικές συμπίεσεις για 90 sec προ του απινιδισμού και περιγράφεται συνολική επιβίωση 30%. Από την ανάλυση υποομάδων θυμάτων ανακοπής της συγκεκριμένης κλινικής μελέτης διαπιστώνεται ότι η εφαρμογή θωρακικών συμπίεσεων για 90 sec πριν από τον απινιδισμό οδηγεί σε βελτίωση της επιβίωσης, όταν ο χρόνος απόκρισης υπερβαίνει τα 3 min (Σχήμα 2).<sup>21</sup>

Σε τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που λαμβάνει χώρα στο Όσλο παρατηρείται βελτίωση της επιβίωσης και έξοδος από το νοσοκομείο (22% έναντι 4%), καθώς και της επιβίωσης για ένα έτος (20% έναντι



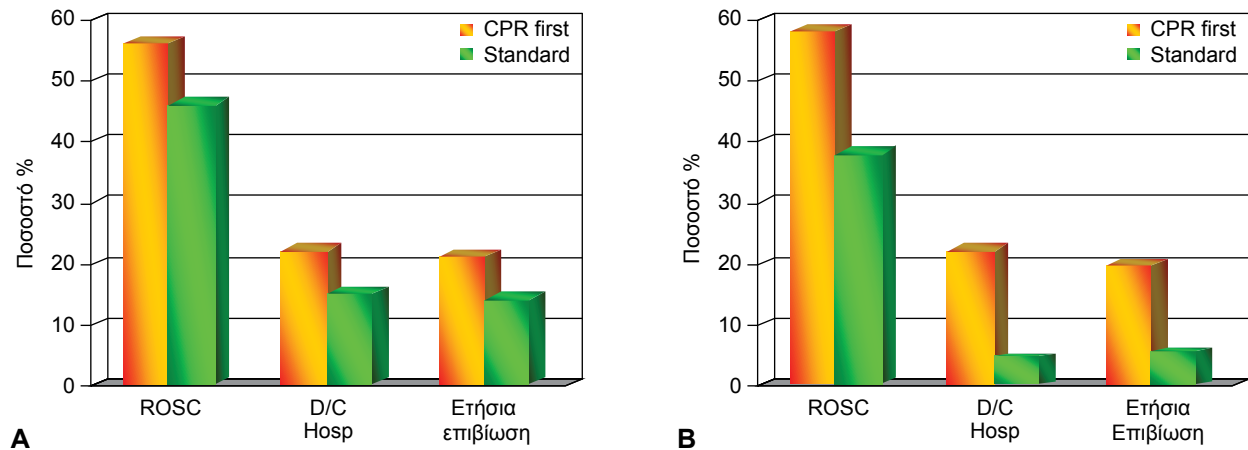
**Σχήμα 2.** Όταν ο χρόνος απόκρισης υπερβαίνει τα 3 min, η εφαρμογή θωρακικών συμπίεσεων προ του απινιδισμού οδηγεί σε βελτίωση της επιβίωσης. Cobb et al, JAMA 1999.

4%) μετά από καρδιακή ανακοπή κατά τη διάρκεια της κυκλοφορικής φάσης (>5 λεπτά μετά την επέλευση της καρδιακής ανακοπής), με την προϋπόθεση της εφαρμογής βασικής ΚΑΡΠΑ για 3 min πριν από τον απινιδισμό. (Σχήμα 3).<sup>22</sup>

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός που διέπει την καρδιακή ανακοπή κατά τη διάρκεια της κυκλοφορικής φάσης και οδηγεί στις αναφερόμενες παρατηρήσεις δεν είναι μέχρι τώρα απολύτως αποσαφηνισμένος. Ο απινιδισμός της καθολικά ισχαιμούσας καρδιάς είναι δυνητικά καταστροφικός μετά τα πρώτα 4 min από την καρδιακή ανακοπή. Κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης, η παραγωγή επαρκούς πίεσης άρδευσης των στεφανιαίων αγγείων αλλά και των αγγείων του εγκεφάλου διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο για τη νευρολογική έκβαση.

Ως πίεση άρδευσης των στεφανιαίων ορίζεται η διαφορά μεταξύ της διαστολικής πίεσης της αορτής και της διαστολικής πίεσης του δεξιού κόλπου. Η συστολή, κατά την ΚΑΡΠΑ, ταυτίζεται με τη φάση διενέργειας των θωρακικών συμπίεσεων, η διαστολή συνίσταται στη φάση «αποσυμπίεσης» – άρσης των εξωτερικών θωρακικών συμπίεσεων. Η διαστολική πίεση της αορτής παράγεται κατά τη φάση αποσυμπίεσης των διενεργούμενων θωρακικών συμπίεσεων. Ο κατεξοχήν καθοριστικός παράγοντας για την άρδευση του εγκεφάλου είναι η αρτηριακή πίεση, η οποία παράγεται διαμέσου των θωρακικών συμπίεσεων.<sup>23</sup> Η πίεση άρδευσης μειώνεται όταν ο δι-





**Σχήμα 3.** Η εφαρμογή βασικής ΚΑΡΠΑ για 3 min πριν από τον απινιδισμό οδηγεί σε αύξηση του ποσοστού επανόδου της αυτόματης κυκλοφορίας, της εξόδου από το νοσοκομείο και της ετήσιας επιβίωσης. Wik et al. JAMA 2003; 289: 1389-1395. ROSC: Επάνοδος αυτόματης κυκλοφορίας, D/C Hosp: Έξοδος από το νοσοκομείο.

ασώστης διακόπτει τις συμπίεσεις για να χορηγήσει αναπνοές διάσωσης. Η πίεση άρδευσης διασφαλίζει ταυτόχρονα τη διατήρηση της βιωσιμότητας του μυοκαρδίου που μαρμαίρει. Η βιωσιμότητα του μυοκαρδίου διατηρείται για μεγάλες χρονικές περιόδους, εάν υπάρχει επαρκής πίεση αιμάτωσης των στεφανιαίων αγγείων, με αναντίρροπη προϋπόθεση τη βατότητά τους. Συνεπώς, ερμηνεύεται η πρωταρχική σημασία της πίεσης άρδευσης των στεφανιαίων για την επιβίωση μετά από καρδιακή ανακοπή, εφόσον δε διενεργείται πρώιμος απινιδισμός.

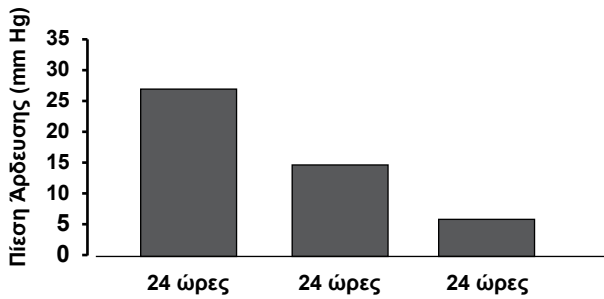
Πειραματικό μοντέλο (Σχήμα 4) συσχετίζει την πίεση άρδευσης των στεφανιαίων με την 24ωρη επιβίωση μετά από πρόκληση κοιλιακής μαρμαρυγής σε ποντίκια και εφαρμογή βασικής ΚΑΡΠΑ.<sup>23</sup>

Υπογραμμίζεται, ότι απαιτείται αρκετός χρόνος από την έναρξη των θωρακικών συμπίεσεων μέχρι να επιτευχθεί ικανοποιητική άρδευση των στεφανιαίων αγγείων, ενώ με τη διακοπή τους, για τη χορήγηση αναπνοών διάσωσης, παρατηρείται απότομη μείωση της πίεσης άρδευσης του εγκεφάλου και πιο σταδιακή ελάττωση της πίεσης άρδευσης των στεφανιαίων, ανεξάρτητα από τη διενέργεια της βασικής ΚΑΡΠΑ από ένα ή από δύο διασώστες (Σχήμα 5).<sup>24</sup>

Ως πρόσθετες παράμετροι που καθορίζουν την πίεση άρδευσης των στεφανιαίων κατά τη διάρκεια των θωρακικών συμπίεσεων αναγνωρίζονται: οι αγγειακές αντιστάσεις, ο ενδο-αγγειακός όγκος υγρών και η ενδοθωρακική πίεση.

Η εξάρτηση της οδηγού πίεσης από τις αγγειακές αντιστάσεις εξηγεί και το σημαντικό όφελος που παρατηρείται μετά από τη χορήγηση επινεφρίνης κατά

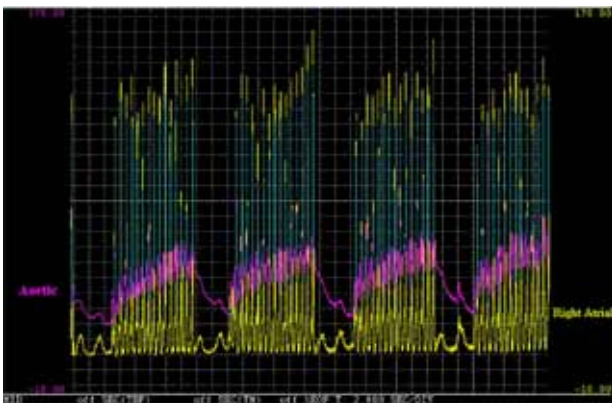
την κυκλοφορική φάση της ανακοπής.<sup>25</sup> Ο αποτελεσματικός ενδο-αγγειακός όγκος υγρών έχει κριτική σημασία για την κλινική έκβαση, γιατί κατάλληλη πίεση άρδευσης δεν επιτυγχάνεται με χαμηλό ενδο-αγγειακό όγκο υγρών. Ανάμεσα στα αίτια χαμηλού ενδο-αγγειακού όγκου περιλαμβάνονται η υπερβολική απώλεια αίματος και η εξαγγείωση των ενδο-αγγειακών υγρών που ελαττώνουν την ποσότητα του ενδο-αγγειακού όγκου αλλά και η εκσεσημασμένη διαστολή του φλεβικού σκέλους της κυκλοφορίας που επιφέρει μείωση του «αποδοτικού» ενδο-αγγειακού όγκου υγρών. Η ενδοθωρακική πίεση ασκεί τη δράση της στην πίεση άρδευσης των στεφανιαίων τροποποιώντας τη φλεβική επαναφορά. Χαμηλές τιμές ή αρνητικές ενδοθωρακικές πιέσεις κατά τη διαστολική φάση των θωρακικών συμπίεσεων βοηθούν στην αύξηση της φλεβικής επιστροφής στο δεξιό κόλπο, ενώ, αντιθέτως, οι υψηλές ενδοθωρακικές πιέσεις στη φάση των θωρακικών συμπίεσεων αναστέλλουν τη φλεβική επαναφορά. Η ύπαρξη υψηλής ενδοθωρακικής πίεσης στη «διαστολική» φάση των θωρακικών συμπίεσεων, στη φάση αποσυμπίεσης ως απόρροια της χορήγησης των 2 αναπνοών διάσωσης καθιστά τον αερισμό με θετικές πιέσεις καθώς και τον υπεραερισμό δυσμενείς παράγοντες για την επιβίωση στην κυκλοφορική φάση της καρδιακής ανακοπής.<sup>26,27</sup> Επισημαίνεται η ύπαρξη συγκεκριμένου «χρονικού παράθυρου», στη διάρκεια του οποίου επιδιώκεται η αποκατάσταση της πίεσης άρδευσης. Αν η επίτευξη επαρκούς πίεσης άρδευσης έπεται της κυκλοφορικής φάσης της καρδιακής ανακοπής και επέρχεται κατά τη διάρκεια της μεταβολικής φάσης, αδυνατεί να διασφαλίσει την επιτυχή ανα-



**Σχήμα 4.** Υψηλότερες πιέσεις άρδευσης των στεφανιαίων σχετίζονται με μεγαλύτερα ποσοστά επιβίωσης σε πειραματικό μοντέλο σε ποντίκια.

ζωογόνηση του θύματος, καθώς έχει ήδη επέλθει μη αναστρέψιμη ιστική και οργανική βλάβη.

Συνοψίζοντας, με βάση τις προαναφερθείσες πειραματικές και κλινικές παρατηρήσεις και μελέτες, η επιβίωση στην κυκλοφορική φάση της καρδιακής ανακοπής βελτιώνεται όταν ο απινιδισμός χορηγείται άμεσα αλλά έπεται χρονικού διαστήματος θωρακικών συμπίεσεων. Η τακτική αυτή έχει εγκαταλειφθεί στις πρόσφατες οδηγίες του 2010 γιατί δεν θεωρείται ότι η εφαρμογή της πλεονεκτεί πέρα από κάθε αμφιβολία. Σε αντιδιαστολή με τα προαναφερθέντα δεδομένα, 2 τυχαιοποιημένες μελέτες (Baker 2008, Jacobs 2005) δεν έδειξαν όφελος ως προς την επάνοδο της αυτόματης κυκλοφορίας και την επιβίωση ως την έξοδο από το νοσοκομείο. Ο στόχος συνίσταται στην αύξηση της αιματικής ροής στο μυοκάρδιο και τον εγκέφαλο και τη μερική αποκατάσταση της παροχής θρεπτικών υποστρωμάτων συμπεριλαμβανομένου του οξυγόνου καθώς και την έκπλυση



**Σχήμα 5.** Επίδραση των αναπνοών διάσωσης στην πίεση άρδευσης των στεφανιαίων αγγείων. Παρατηρείται μεγάλη πτώση στην οδηγό πίεση όταν οι 15 θωρακικές συμπίεσεις διακόπτονται για να δοθούν δυο εμφυσησεις.

βλαπτικών μεταβολικών παραγόντων που συσσωρεύονται κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας. Η συγκεκριμένη χρονική διαδοχή των θεραπευτικών παρεμβάσεων κατά τη διενέργεια ΚΑΡΠΑ, με προϋπόθεση την αναγνώριση της κυκλοφορικής φάσης της καρδιακής ανακοπής, δυνητικά αφορά και εγγυάται τη βελτίωση της πρόγνωσης για μεγάλο αριθμό περιστατικών καρδιακής ανακοπής, καθώς όλο και μεγαλύτερος αριθμός θυμάτων καρδιακής ανακοπής αντιμετωπίζονται κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης, αλλά δεν υιοθετείται μέχρι σήμερα λόγω ελλειμματικής τεκμηρίωσης και είναι κατ' εξαίρεση αποδεκτή ως τακτική θεραπευτικής αντιμετώπισης για συστήματα επείγουσας προνοσοκομειακής βοήθειας που έχουν εκπαιδευτεί και εξοικειωθεί στη διενέργεια ΚΑΡΠΑ πριν τον απινιδισμό.

### Μεταβολική φάση

Επόμενη φάση, σύμφωνα με το τριφασικό μοντέλο, είναι η μεταβολική φάση της καρδιακής ανακοπής.<sup>3</sup> Η έναρξή της τοποθετείται στα 10-15 λεπτά από την επέλευση της ανακοπής. Στη φάση αυτή, η αποτελεσματικότητα τόσο του απινιδισμού, όσο άμεσα κι αν επιχειρηθεί από τους διασώστες, όσο και της βασικής καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης μειώνονται δραματικά. Δεν έχει απαντηθεί το ερώτημα, αν αυτό οφείλεται σε μη-αναστρέψιμη βλάβη από την παρατεταμένη έλλειψη κυκλοφορίας ή σε αποτυχία των θεραπευτικών μέσων να διορθώσουν σημαντικές παραμέτρους.

Στο προχωρημένο αυτό στάδιο της καρδιακής ανακοπής, η ενεργοποίηση του μηχανισμού ισχαιμίας-επαναιμάτωσης ενοχοποιείται για την πρόκληση επιπρόσθετης βλάβης.<sup>28</sup> Στη φάση της ισχαιμίας διαπιστώνονται: α) ενεργειακή ανεπάρκεια β) ανεπάρκεια της αντλίας ιόντων, με επακόλουθες διαταραχές στο φορτίο ασβεστίου και στο νάτριο, που οδηγούν τελικά σε παρατεταμένη απο-πόλωση των κυττάρων γ) ενεργοποίηση του αναερόβιου μεταβολισμού και επακόλουθη μεταβολική οξέωση και δ) απελευθέρωση γλουταμινικού οξέος, το οποίο ασκεί τοξική δράση σε ορισμένους νευρώνες, περισσότερο ευαίσθητους σε αυτό από άλλους, δράση που ερμηνεύει τις διαπιστούμενες περιοχικές βλάβες στον εγκέφαλο, σε ασθενείς που έχουν επιβιώσει από παρατεταμένη καρδιακή ανακοπή. Η ιστική βλάβη, λόγω της γενικευμένης ισχαιμίας, αλλά και της επαναιμάτωσης ευθύνεται για την απελευθέρωση μεταβολικών παραγόντων στην κυκλοφορία, με επακόλουθη πρόκληση πρόσθετης βλάβης πέρα από τη βλαπτική επίδρα-



ση της τοπικής ή εστιακής ισχαιμίας. Εξάλλου, λόγω της παρατεταμένης ισχαιμίας, επέρχεται μετακίνηση Gram (-) μικροβίων από το έντερο στην κυκλοφορία, η αποκαλούμενη διαμετάθεση (translocation), η οποία μπορεί να προκαλέσει μέσω ενδοτοξινών και κυτταροκινών καταστολή της καρδιακής λειτουργίας μετά από απινιδισμό. Η συγκεκριμένη παρατήρηση επιβεβαιώνεται από τις διαφορές που εντόπισαν ορισμένοι μελετητές στα επίπεδα των ιντερλευκινών και του Tumor Necrosis Factor (TNF) και από ανοσολογικές μεταβολές παρόμοιες με εκείνες της σήψης μεταξύ αυτών που επιβιώνουν και αυτών που αποβιώνουν μετά από καρδιακή ανακοπή. Τα χορηγούμενα αγγειοσυσπαστικά επιτείνουν την εκδήλωση παθολογικών διεργασιών, στη διάρκεια αυτής της φάσης, καθώς συντελούν στην πρόκληση ισχαιμίας των οργάνων και κυρίως στη σπλαγγική υποάρδευση. Η καθολική ισχαιμία των οργάνων του σώματος αναδεικνύεται σε πολύ χειρότερη έναντι της περιοχικής ισχαιμίας με περαιτέρω περιορισμό της πιθανότητας ανάνηψης των οργάνων. Αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες της περιφέρειας, που διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο κατά την κυκλοφορική φάση, επιτείνουν την ισχαιμία των οργάνων, κυρίως των σπλάγγων και δυνητικά ευθύνονται για την ελαττωμένη επιβίωση κατά τη μεταβολική φάση.

Αν και οι προαναφερθέντες παθολογικοί μηχανισμοί αναστρέφονται ταχέως με την αποκατάσταση της κυκλοφορίας, τόσο κατά τη διάρκεια της ανάνηψης, όσο και μετά την επιστροφή της αυτόματης κυκλοφορίας (ROSC) μετά από παρατεταμένη καρδιακή ανακοπή, η ίδια η επαναιμάτωση των οργάνων ενεργοποιεί τρεις τουλάχιστον ακόμη βλαπτικούς μηχανισμούς για το σύνολο του οργανισμού. Αρχικά, παρατηρείται ανεπαρκής εγκεφαλική κυκλοφορία, η οποία εκδηλώνεται ως καθυστερημένη, ανομοιογενής και παρατεταμένη υποάρδευση. Παράλληλα, η αποκατάσταση της οξυγόνωσης οδηγεί στην ενεργοποίηση ενός χημικού «καταρράκτη» που βασίζεται στο κυτταρικό φορτίο του ασβεστίου και καταλήγει σε έκλυση ελεύθερου σιδήρου και ελεύθερων ριζών, που με τη σειρά τους ενεργοποιούν νέους βιοχημικούς «καταρράκτες». Επιπροσθέτως, διαταραχές της μικροκυκλοφορίας στα σπλάγγα, την καρδιά και τους πνεύμονες δυνητικά επηρεάζουν δευτεροπαθώς και τον εγκέφαλο, παρεμποδίζοντας την ομαλή και πλήρη αποκατάσταση της εγκεφαλικής λειτουργίας. Στο σύνολό τους, οι βλαπτικοί μηχανισμοί απειλούν τη νευρολογική έκβαση που συνιστά και τον αδιαφιλονίκητο προγνωστικό δείκτη έκβασης της καρδιακής ανακοπής. Επομένως, σύμφωνα με την υπόθεση

της μεταβολικής φάσης, η επαναιμάτωση συμμετέχει στον κυτταρικό θάνατο και την ελάττωση της λειτουργικότητας των οργάνων – στόχων, ανεξαρτήτως αυτής καθαυτής της ισχαιμίας. Κυτταρικές μελέτες, στις οποίες εμπερικλείονται ως αντικείμενα μελέτης τόσο η ισχαιμία, όσο και η επαναιμάτωση ενισχύουν την άποψη ότι ο έλεγχος και η αδρανοποίηση των δύο αυτών βλαπτικών διεργασιών, ακόμη και μετά από την παρέλευση περιόδου ισχαιμίας, κατά τη διάρκεια της περιόδου επαναιμάτωσης, επιτυγχάνουν δυνητικά βελτίωση της κλινικής έκβασης. Πρόσθετοι μηχανισμοί πρόκλησης βλάβης από επαναιμάτωση, όπως η ενδοκυττάρια είσοδος ασβεστίου, μεταβολές στο νάτριο και η φλεγμονή παρέχουν πρόσφορες εναλλακτικές δυνατότητες για την επίτευξη του μεταβολικού ελέγχου στη χρονική περίοδο μετά την καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση. Αναστολείς της κασπάσης και άλλοι αναστολείς της απόπτωσης, του «επιταχυνόμενου κυτταρικού θανάτου», είναι δυνητικά ικανοί να βελτιώσουν την κυτταρική λειτουργία κατά την επαναιμάτωση. Εναλλακτικές μεταβολικές και βιοχημικές παρεμβάσεις είναι πιθανότατα αποτελεσματικές κατά τη μεταβολική φάση της καρδιακής ανακοπής και αντιπροσωπεύουν μια πολλά υποσχόμενη περιοχή για στοχευμένη έρευνα.

Μέχρι σήμερα, η διενέργεια της εξειδικευμένης καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης, με χορήγηση επινεφρίνης και έμφαση στις θωρακικές συμπίεσεις, σύμφωνα με τον αλγόριθμο, ακόμα και σε αυτό το χρονικά προχωρημένο στάδιο, αποτελεί το κύριο θεραπευτικό μέσο που διαθέτουμε. Καινοτόμες θεραπευτικές παρεμβάσεις, ως καταστάλαγμα πειραματικών και κυρίως κλινικών μελετών των τελευταίων ετών, ενισχύουν τη δυνατότητα κριτικής θεραπευτικής παρέμβασης στη μεταβολική φάση της καρδιακής ανακοπής. Ανάμεσά τους, η χρήση ήπιας υποθερμίας (32-34 °C) και η εφαρμογή εξωσωματικής κυκλοφορίας διαδραματίζουν πρωταρχικό ρόλο στη βελτίωση της έκβασης μετά από καρδιακή ανακοπή.

Η χρήση της υποθερμίας είναι ίσως η πλέον μελετημένη μέθοδος για τη βελτίωση της έκβασης ασθενών με καρδιακή ανακοπή. Πιθανώς η υποθερμία ασκεί την προστατευτική της δράση μέσω της επιβράδυνσης - αναστολής της ταχείας απελευθέρωσης οξειδωτικών παραγόντων. Ανάμεσα στις μελέτες διερεύνησης της σημασίας της υποθερμίας ξεχωρίζουν δύο, η πειραματική μελέτη των Vanden Hoek και συν.<sup>29,30</sup> και η κλινική μελέτη της ομάδας «The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group».<sup>31,32</sup> Στην πειραματική τους μελέτη, οι Vanden Hoek και συν., διαπιστώνουν ότι σε μεμονωμένα μυοκαρδια-

κά κύτταρα ο επιταχυνόμενος κυτταρικός θάνατος, η απελευθέρωση του κυττοχρώματος C και η έναρξη της απόπτωσης παρατηρούνται μετά την επαναιμάτωση και όχι κατά την ισχαιμία. Με εφαρμογή ψύξης στους 25°C (από τους 37°C) μειώνεται η επίπτωση του κυτταρικού θανάτου κατά 60% και, αν η ψύξη προηγηθεί της επαναιμάτωσης, επιτυγχάνεται μεγαλύτερη ελάττωση κατά 73% («cooling first, then reperfusion»). Η προστατευτική επίδραση της «ελεγχόμενης ψύξης» δυνητικά ερμηνεύεται από τον επαγόμενο από την υποθερμία περιορισμό της «οξειδωτικής έκρηξης» που παρατηρείται κατά την επαναιμάτωση. Η κλινική μελέτη της ομάδας «The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group» επιβεβαιώνει την ευεργετική επίδραση της ήπιας υποθερμίας στη νευρολογική έκβαση και στην άμεσα συναρτώμενη προς αυτή κλινική έκβαση μετά από καρδιακή ανακοπή. Η συγκεκριμένη ομάδα εφαρμόζει ήπια υποθερμία στους 32-34°C σε ασθενείς με εξω-νοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή και καταγράφει βελτίωση τόσο της νευρολογικής έκβασης (55% έναντι 39%), όσο και της επιβίωσης (49% έναντι 26%). Τα θετικά αυτά αποτελέσματα, αν και η υποθερμία εφαρμόζεται αρκετές ώρες μετά την ανακοπή, σε αιμοδυναμικά σταθεροποιημένα, ευρισκόμενα σε κωματώδη κατάσταση θύματα καρδιακής ανακοπής υποδεικνύουν ότι η επάνοδος της αυτόματης κυκλοφορίας από μόνη της δεν αρκεί για να αναστρέψει την εξελισσόμενη κυτταρική βλάβη και να διασφαλίσει την κλινική έκβαση.

Προτεινόμενη μέθοδος που, επίσης, έχει μελετηθεί είναι η εισαγωγή του ασθενούς με καρδιακή ανακοπή σε εξωσωματική κυκλοφορία.<sup>33</sup> Σε αυτήν χρησιμοποιείται ρυθμιστικό διάλυμα πλούσιο σε αμινοξέα, γλυκόζη και κάλιο και πτωχό σε ασβέστιο, ανάλογο με αυτό που χρησιμοποιείται κατά την εξωσωματική κυκλοφορία σε «εγχείρηση ανοικτής καρδιάς». Οι ερευνητές θεωρούν ότι η εξωσωματική κυκλοφορία εξασφαλίζει επαρκή συστηματική αιματική ροή, με παράλληλη αραίωση των κυκλοφορούντων τοξικών μεταβολικών παραγόντων, αναστέλλοντας μεγαλύτερη και ίσως ανεπανόρθωτη ιστική βλάβη και διασφαλίζοντας την κλινική έκβαση. Πρόκειται όμως για μία επεμβατική και δαπανηρή μέθοδο και δεν είναι ούτε κατάλληλη, ούτε διαθέσιμη για όλους τους ασθενείς. Εξάλλου, απαιτείται περαιτέρω μελέτη για να καταστεί δυνατή η ευρεία χρήση της στην κλινική πράξη σε θύματα καρδιακής ανακοπής που δεν ανταποκρίνονται στην εξειδικευμένη καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση.

Αντιφατικά και δυνητικά αποθαρρυντικά είναι τα

αποτελέσματα της χρήσης υψηλών δόσεων επινεφρίνης, όπως ήδη έχει αναλυθεί. Η υπόθεση ότι η ισχαιμία στην περιφέρεια εισάγει στην κυκλοφορία μεταβολικούς παράγοντες σε συνδυασμό με παρατηρήσεις σε κλινικές μελέτες που αποθαρρύνουν τη χρήση υψηλότερης δόσης επινεφρίνης από την προβλεπόμενη, σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες, ενισχύουν τη θέση ότι η υψηλότερη δόση επινεφρίνης είναι δυνητικά ευεργετική κατά την κυκλοφορική φάση (όπως επιβεβαιώνεται σε πειραματικά ζωικά μοντέλα), ενώ καθίσταται καταστροφική, όταν χορηγείται όψιμα, δηλαδή κατά τη μεταβολική φάση. Βιοχημικές μέθοδοι που έχουν δοκιμαστεί για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων στη φάση αυτή της ανακοπής, όπως οι αναστολείς της κασπάσης και άλλοι αναστολείς της απόπτωσης, ενδέχεται να έχουν δράση στους μηχανισμούς της βλάβης από επαναιμάτωση (είσοδος ασβεστίου, διαταραχές νατρίου και φλεγμονή). Η ενδεικνυόμενη θεραπεία της χρονικά προχωρημένης - όψιμης φάσης της καρδιακής ανακοπής, της μεταβολικής, δεν έχει εδραιωθεί. Αναγνωρίζεται, όμως, η διενέργεια σημαντικών βημάτων και πιθανότατα η ραγδαία εξέλιξη της τεχνολογίας και η ανήσυχη επιστημονική σκέψη θα φέρουν την επιδιωκόμενη πολύτιμη γνώση πολύ πιο σύντομα από ό,τι πιστεύουμε.

### Περιορισμοί

Το αίτημα αποτελεσματικής εφαρμογής του ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ της καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης επανέρχεται επίκαιρο, όσο ποτέ, με έμφαση στην εκπαίδευση, ενώ παραμένει η πρόκληση της ταυτοποίησης της κυρίαρχης παθοφυσιολογίας σε κάθε ξεχωριστό ασθενή-ενήλικο θύμα καρδιακής ανακοπής και η κατά συνέπεια παροχή της καλύτερης δυνατής στοχευμένης και εξατομικευμένης φροντίδας. Αυτή η δεύτερη παράμετρος, αποτελεί και την εγγενή συνιστώσα δυσχερούς εφαρμογής του τριφασικού μοντέλου της καρδιακής ανακοπής στην κλινική πράξη. Ο προσδιορισμός του χρόνου ανακοπής-ισχαιμίας, ειδικά απουσία μαρτύρων, αποτελεί έναν πρόσθετο περιορισμό. Η ανάλυση της κυματομορφής της κοιλιακής μαρμαρυγής, οι ανιχνευτές ελευθέρων ριζών ή ιόντων, η επισκόπηση του αγγειακού δικτύου της στοματικής κοιλότητας με ειδική μέθοδο έχουν προταθεί ως μέσα για την ταυτοποίηση του χρονικού διαστήματος που μεσολαβεί από την καρδιακή ανακοπή έως τη θεραπευτική παρέμβαση. Για παράδειγμα, μελέτες με αντικείμενο τη μορφολογία της κυματομορφής της κοιλιακής μαρμαρυγής τη συσχετίζουν με τη διάρκεια της ισχαιμίας και προτείνουν την αυ-

τοματοποιημένη ανάλυση του ΗΚΓ ως σημείου αναφοράς σε πραγματικό χρόνο για τη βέλτιστη επιλογή της αρχικής αντιμετώπισης της κοιλιακής μαρμαρυγής σε εξω-νοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή. Ταυτόχρονα, η ανάλυση παραμέτρων του χορηγούμενου ρεύματος με τον απινιδισμό συμβάλλει στην εκ των προτέρων εκτίμηση της πιθανότητας επιτυχούς απινιδισμού.<sup>34</sup>

Συγχρόνως, το τριφασικό μοντέλο, ενώ επιτρέπει τη συστηματοποίηση και βελτιστοποίηση των θεραπευτικών παρεμβάσεων σε καρδιακή ανακοπή που οφείλεται σε απινιδώσιμο ρυθμό, δεν προβλέπει την αλληλουχία των σκοπούμενων θεραπευτικών ενεργειών σε μη απινιδώσιμο ρυθμό καρδιακής ανακοπής, δηλαδή σε άσφυγη ηλεκτρική δραστηριότητα και σε ασυστολία, οι οποίες εκ προοιμίου χαρακτηρίζονται από δυσμενέστερη πρόγνωση.

### Συμπεράσματα

Εν κατακλείδι, με την υιοθέτηση του τριφασικού μοντέλου, η σημασία του χρόνου στην έκβαση της καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης επαναπροσδιορίζεται και αναδεικνύεται πέρα από την «ποσοτική», η «ποιοτική» διάστασή του.

Ερευνητικά πρωτόκολλα με αντικείμενο τον άμεσο απινιδισμό και προγράμματα απινιδισμού στο κοινό στην ηλεκτρική φάση της καρδιακής ανακοπής με την αξιοποίηση των νεότερων δεδομένων της κυτταρικής βιολογίας καλούνται να δώσουν οριστικές απαντήσεις για τη διασφάλιση της καλής κλινικής έκβασης. Η κατανόηση του «χρονοευσίσθητου» τριφασικού μοντέλου των Weisfeldt και Becker δυναμικά επιτρέπει τη στοχευμένη χρήση των θεραπευτικών μέσων κατά την καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση από το ιατρικό σύστημα επειγόντων.

Η αναγνώριση του πρωταρχικού παθοφυσιολογικού μηχανισμού κάθε φάσης, η αναπροσαρμογή της θεραπείας με κριτήριο το χρόνο θεραπευτικής παρέμβασης μετά από την καρδιακή ανακοπή, σε άμεση συνάφεια με την υποκείμενη παθοφυσιολογία, ο επαναπροσδιορισμός της αλληλουχίας ενεργειών κατά την κυκλοφορική φάση και η αναζήτηση νέων θεραπευτικών μέσων που απευθύνονται στις διεργασίες που λαμβάνουν χώρα και μετά την επάνοδο της αυτόματης κυκλοφορίας, στα πλαίσια της μεταβολικής φάσης συν-διαμορφώνουν τις θεραπευτικές προτεραιότητες κατά την αντιμετώπιση ενός θύματος καρδιακής ανακοπής με κατεξοχήν υποκείμενο απινιδώσιμο ρυθμό και πιθανότητα και με μη απινιδώσιμους ρυθμούς. Η αξία της «ηλεκτρικής θεραπείας»,

η οποία είναι δεδομένη στην ηλεκτρική φάση της καρδιακής ανακοπής δεν αμφισβητείται, αλλά έπεται και συνδυάζεται με άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις μετά την πάροδο χρονικού διαστήματος άνω των 5 min μετά από κοιλιακή μαρμαρυγή. Η ερευνητική προσπάθεια εντείνεται σε πειραματικό και κλινικό επίπεδο για να επιτευχθεί ο ακριβής προσδιορισμός της χρονικής περιόδου που μεσολαβεί από την καρδιακή ανακοπή, απουσία μαρτύρων έως τη θεραπευτική παρέμβαση, αλλά και για να επιβεβαιωθεί ο ρόλος προτεινόμενων θεραπευτικών παρεμβάσεων στην έκβαση της καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης. Η βασική έρευνα καλείται να δώσει απαντήσεις και να ερμηνεύσει αξιολογες παρατηρήσεις, συνιστώντας την αναντίρρητη αφετηρία για οριστική κλινική αξιολόγηση.

### Βιβλιογραφία

1. Cobb LA, Fahrenbruch CE, Olsufka M, et al. Changing incidence of out-of-hospital ventricular fibrillation. *JAMA*. 2002; 288: 3009-3013.
2. Atwood C, Eisenberg M.S, Herlitz J. Incidence of EJS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. *Resuscitation*. 2005; 67: 75-80.
3. Weisfeldt M, Becker L. Resuscitation after cardiac arrest. A 3-phase time-sensitive model. *JAMA*. 2002; 288: 3035-3030.
4. Isaacs E, Callahan ML. Ability of laypersons to estimate short time intervals in cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 2000; 35: 147-154.
5. Valenzuela T, Roe D, Cretin S, et al. Estimating effectiveness of cardiac arrest interventions. *Circulation*. 1997; 96: 3308-3313.
6. Holmberg M, Holmberg S, Herlitz J. Incidence, duration and survival of ventricular fibrillation in out-of-hospital cardiac arrest patients in Sweden *Resuscitation*. 2000; 44: 7-17.
7. Nolan J, Soar J, Zideman D. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010, Executive Summary, *Resuscitation*. 2010; 81: 1219-1276.
8. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J*. 2000; 21: 2071-2078.
9. Valenzuela T, Roe D, Nichol G, et al. Outcomes of rapid defibrillation by security officers after cardiac arrest in casinos. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1206-1209.
10. Bunch TJ, White RD, Gersh BJ, Shen WK, Hammill SC, Packer DL. Outcomes and in-hospital treatment of out-of-hospital cardiac arrest patients resuscitated from ventricular fibrillation by early defibrillation. *Mayo Clin Proc*. 2004; 79: 613-619.
11. Gilmore Ch, et al. Three - phase Model of Cardiac Arrest: Time -Dependent Benefit of Bystander Cardiopulmonary Resuscitation. *Am J Cardiol*. 2006; 98: 497-499.
12. Campbell RL, Hess EP, Atkinson EJ, White RD. Assessment of a three-phase model of out-of-hospital cardiac arrest in patients with ventricular fibrillation. *Resuscitation*. 2007; 73: 229-235.
13. Yuan YL, Zhong JQ, Tao W, Hou XM, Meng XL, Zhang Y. Initial defibrillation versus initial chest compression in a

- 4-minute ventricular fibrillation canine model of cardiac arrest. *Crit Care Med.* 2009; 37: 2250-2252.
14. Wik L, Kramer-Johansen J, Myklebust H, et al. Quality of cardiopulmonary resuscitation during out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA.* 2005; 293: 299-304.
  15. Abella BS, Alvarado JP, Myklebust H et al. Quality of cardiopulmonary resuscitation during in-hospital cardiac arrest. *JAMA.* 2005; 293: 305-310.
  16. Faddy SC, Powell J, Craig JC. Biphasic and monophasic shocks for transthoracic defibrillation; a meta analysis of randomised controlled trials. *Resuscitation.* 2003; 58: 9-16.
  17. Yakaitis RW, Ewy GA, Otto CW, Taren DL, Moon TE. Influence of time and therapy on ventricular defibrillation in dogs. *Crit Care Med.* 1980; 8: 157-163.
  18. Niemann JT, Cruz B, Garner D, Lewis RJ. Immediate countershock versus cardiopulmonary resuscitation before countershock in a 5-minute swine model of ventricular fibrillation arrest. *Ann Emerg Med.* 2000; 36: 543-546.
  19. Menegazzi JJ, Davis EA, Yealy DM, et al. An experimental algorithm versus standard advanced cardiac life support in a swine model of out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med.* 1993; 22: 235-239.
  20. Yu T, Weil MH, Tang W, et al. Adverse outcomes of interrupted precordial compression during automated defibrillation. *Circulation.* 2002; 106: 368.
  21. Cobb LA, Fahrenbruch CE, Walsh TR, et al. Influence of cardiopulmonary resuscitation prior to defibrillation in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. *JAMA.* 1999; 281: 1182-1188.
  22. Wik L, Hansen TB, Fylling F, Steen T, Auestad B, Steen PA. Three minutes of basic cardiopulmonary resuscitation (CPR) of pre-hospital ventricular fibrillation (VF) patients before defibrillation increases the number of patients who survive to hospital discharge, and one year survival. *Circulation.* 2002; 106 (suppl II): A1823.
  23. Kern KB, Ewy GA, Voorhees WD, Babbs CF, Tacker WA. Myocardial perfusion pressure: a predictor of 24 hour survival during prolonged cardiac arrest in dogs. *Resuscitation.* 1988; 16: 241-250.
  24. Berg RA, Sanders AB, Kern KB, et al. Adverse hemodynamic effects of interrupting chest compression for rescue breathing during cardiopulmonary resuscitation for ventricular fibrillation cardiac arrest. *Circulation.* 2001; 104: 2465-2470.
  25. Hilwig RW, Kern KB, Berg RA, Sanders AB, Otto CW, Ewy GA. Catecholamines in cardiac arrest: role of alpha agonists, beta-adrenergic blockers, and high dose epinephrine. *Resuscitation.* 2000; 47: 203-208.
  26. Wolck BB, Mauer DK, Schoefmann MF, et al. Comparison of standard cardiopulmonary resuscitation versus the combination of active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation and an inspiratory impedance threshold device for out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation.* 2003; 108: 2201-2205.
  27. Aufderheide TP, Sigurdsson G, Pirralo RG, et al. Hyperventilation-induced hypotension during cardiopulmonary resuscitation. *Circulation.* 2004; 109: 1960-1965.
  28. Gordon A. Ewy. *Cardiocerebral Resuscitation: The New Cardiopulmonary Resuscitation.* *Circulation.* 2005, 111: 2134-2142.
  29. Vanden Hoek TL, Qin Y, Wojcik K, et al. Reperfusion, not simulated ischemia, initiates intrinsic apoptosis injury in chick cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003; 284: H141-50.
  30. Vanden Hoek TL, Shao ZH, Li CQ, et al. Do we reperfuse or cool down first to resuscitate ischemic tissue? *Circulation.* 2000; 102: A2765.
  31. The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2002; 346: 549-556.
  32. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002; 346: 557-563.
  33. Beyersdorf F, Kirsch M, Buckberg GG, et al. Warm glutamate/aspartate enriched blood cardioplegic solution for perioperative sudden death. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992; 104: 1141-1147.
  34. Callaway C, Sherman LD, Mossesso VN, et al. Scaling exponent predicts defibrillation success for out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest. *Circulation.* 2001; 103: 1656-1661.