



Гемодинаміка при експериментальній гострій ішемії міокарда на тлі застосування субстанції ПК-66 у порівнянні з кордароном

О. В. Джигалюк, Г. І. Степанюк, Д. А. Лисенко

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна

Мета роботи – вивчення впливу субстанцій ПК-66 на показники гемодинаміки за умов експериментальної гострої ішемії міокарда у порівнянні з кордароном.

Матеріали та методи. Досліди виконали на 21 кролі породи шиншила. Гостру ішемію міокарда (ГІМ) моделювали шляхом в/в введення адреналіну дозою 0,2 мг/кг і кофеїну бензоату натрію дозою 25 мг/кг. У дослідженнях застосовували сполуки кордарону та тест-зразок ПК-66 – субстанція. Визначали максимальний тиск у лівому шлуночку (МТЛШ), середній артеріальний тиск (САТ), загальний периферичний опір судин (ЗПОС), хвилинний об'єм (ХО). Реєстрували вихідні значення, відразу після та через 30 хв після введення досліджуваної речовини, відразу після введення аналізаторів, а також через 15 хв і 30 хв після моделювання патології.

Результати. Моделювання ГІМ у кролів супроводжувалося зниженням ХО, що викликається зменшенням скорочувальної активності міокарда, також спостерігали одночасне зниження САТ і суттєве збільшення ЗПОС, яке зумовлено раптовим зменшенням ХО та зниженням САТ. Введення кордарону знижує зміни, що визначили, моделюючи патології (6,33–10,36 %). Застосування ПК-66 нівелює зміни максимального тиску в лівому шлуночку, що спостерігають відразу після моделювання ГІМ, зі зниженням цього параметра через 15 хв і нормалізацією через 30 хв. Профілактичне введення тест-зразка ПК-66 вірогідно не впливало після моделювання ГІМ. Субстанція ПК-66 і кордарон виявляли близьку односпрямовану дію при ГІМ, зменшуючи зміни САТ, ХО, МТЛШ і ЗПОС при патології.

Висновки. Гостра ішемія міокарда у кролів характеризується збільшенням загального периферичного опору судин, зниженням хвилинного об'єму крові та систолічного артеріального тиску. Профілактичне введення ПК-66 призводить до нормалізації показників загальної гемодинаміки при ГІМ, не поступаючи за ефективністю препарату порівняння кордарону.

Гемодинаміка при експериментальній гострій ішемії міокарда на фоні застосування субстанції ПК-66 у порівнянні з кордароном

О. В. Джигалюк, Г. І. Степанюк, Д. А. Лисенко

Цель работы – изучение влияния субстанций ПК-66 на показатели гемодинамики в условиях экспериментальной острой ишемии миокарда по сравнению с кордароном.

Материалы и методы. Опыты проведены на 21 кроле породы шиншилла. Острую ишемию миокарда (ОИМ) моделировали путем в/в введения адреналина в дозе 0,2 мг/кг и кофеина бензоата натрия дозой 25 мг/кг. В исследованиях применяли соединения кордарона и тест-образец ПК-66 – субстанция. Определяли максимальное давление в левом желудочке (МДЛЖ), среднее артериальное давление (САД), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), минутный объем (МО). Регистрировали исходные значения исследуемых параметров, сразу после и через 30 мин после введения исследуемого вещества, сразу после введения анализаторов, а также через 15 мин и 30 мин после моделирования патологии.

Результаты. Моделирование ОИМ у кроликов сопровождалось снижением МО, которое вызвано уменьшением сократительной активности миокарда, также наблюдали одновременное снижение САД и существенное увеличение ОПСС, которое обусловлено внезапным уменьшением МО и снижением САД. Введение кордарона уменьшает изменения, которые наблюдали при моделировании патологии (6,33–10,36 %). Применение ПК-66 нивелирует изменения максимального давления в левом желудочке, наблюдаемые сразу после моделирования ОИМ, с последующим снижением данного параметра через 15 мин и нормализацией через 30 мин. Профилактическое введение тест-образца ПК-66 достоверно не влияло после моделирования ОИМ. Субстанция ПК-66 и кордарон проявляли близкое однонаправленное действие при ОИМ, уменьшая изменения САТ, ХО, МТЛЖ и ОПСС при патологии.

Выводы. Острая ишемия миокарда у кроликов характеризуется увеличением общего периферического сопротивления сосудов, снижением минутного объема крови и систолического артериального давления. Профилактическое введение ПК-66 приводит к нормализации показателей общей гемодинамики при ОИМ, не уступая по эффективности препарату сравнения кордарону.

Ключевые слова: ишемия миокарда, гемодинамика, субстанция ПК-66, кордарон.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 210–214

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/133510>

УДК: 616.12-008.46+616.61-036.12-074:568.97
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.2.133510

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 210–214

Ключові слова: ішемія міокарда, гемодинаміка, субстанція ПК-66, кордарон.

E-mail: dovgalenko1@ukr.net

Надійшла до редакції: 22.01.2018 // Після доопрацювання: 26.02.2018 // Прийнято до друку: 01.03.2018

Hemodynamics in experimental acute myocardial ischemia against the background of the use of substance PK-66 in comparison with the cordarone

O. V. Dzhygalyuk, G. I. Stepaniuk, D. A. Lysenko

The aim of the study was to study the effect of PK-66 substances on hemodynamic parameters under experimental acute myocardial ischemia compared with cordarone.

Materials and methods. The experiments were carried out on 21 rabbits of the chinchilla breed. Acute myocardial ischemia (AMI) was modeled by intravenous injection of epinephrine at a dose of 0.2 mg/kg and caffeine sodium benzoate at a dose of 25 mg/kg. In the studies carried out, the Cordarone compounds and the PK-66 test sample were used. The maximum pressure in the left ventricle (MPLV), mean arterial pressure (MAP), total peripheral vascular resistance (TPVR), and minute volume (MV) were recorded. The initial values of the parameters studied were recorded immediately after the administration and after 30 minutes. after administration of the test substance, immediately after the introduction of the analyzers, and also after 15 and 30 minutes. after modeling pathology.

Results. Simulation of AMI in rabbits, accompanied by a decrease in MV, caused by a decrease in contractile activity of the myocardium, also showed a simultaneous decrease MPLV in and a significant increase in TPVR, which is caused by a sudden decrease in MV and a decrease in MAP. The introduction of cordarone reduces the changes observed in the modeling of pathology (6.33–10.36 %). The use of PK-66 neutralizes changes in maximum pressure in the left ventricle observed immediately after modeling AMI, followed by a decrease in this parameter after 15 minutes. and normalization after 30 minutes. The prophylactic administration of the PK-66 test sample did not significantly influence the modeling of AMI. Substance PK-66 and cordarone showed a close unidirectional effect in AMI, reducing the changes in SAT, MPLV, MAP, and TPVR in pathology.

Conclusions. Acute ischemia of the myocardium in rabbits is characterized by an increase: total peripheral resistance of blood vessels, a decrease in the minute volume of blood and systolic blood pressure. Prophylactic administration of PK-66 leads to normalization of indicators of general hemodynamics in AMI, not inferior in effectiveness to the drug comparison cordarone.

Key words: myocardial ischemia, hemodynamics, substance PK-66, cordarone.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (2), 210–214

Ішемічна хвороба серця (ІХС) і, особливо, інфаркт міокарда (ІМ) залишаються актуальним питанням медицини. За останні десятиліття зафіксовано значний прогрес у лікуванні ІХС та ІМ, зумовлений раннім відновленням кровотоку хірургічним або медикаментозним шляхом, який рекомендується міжнародними та національними клінічними протоколами [1]. Враховуючи, що одностадійна повна черезшкірна ревазуляризація призводить до зменшення смертності та віддалених наслідків й ускладнень, її рекомендують як основний метод втручання при гострому коронарному синдромі [2]. Однак при широкому використанні цієї методики не зникає питання щодо зменшення реперфузійного пошкодження міокарда як основного фактора ризику порушення функціонування міокарда й розвитку серцевої недостатності (СН) [3]. Тому сьогодні активно вивчають питання щодо кардіопротекції та здійснюють пошук нових засобів медикаментозної терапії з кардіопротекторними властивостями. Одним із важливих показників функціонування міокарда є гемодинаміка, що дає змогу оцінити позитивний протекторний ефект субстанцій, які вивчаються на тлі ІМ та є еталоном в експериментальних дослідженнях [4].

Мета роботи

Вивчення впливу субстанцій ПК-66 на показники гемодинаміки за умов експериментальної гострої ішемії міокарда в порівнянні з кордароном.

Матеріали і методи дослідження

Досліди виконали на 21 кролі породи шиншила масою 2,5–3,5 кг. Тварин утримували у стандартних умовах

віварію за вільного доступу до води та їжі. Всі експериментальні дослідження виконали відповідно до закону України № 3447-IV, від 21.02.2006, вимог Європейської конвенції захисту лабораторних тварин (Страсбург, 1986) і сучасних вимог до експериментальних досліджень на тваринах [5].

У дослідженнях застосовували сполуки кордарон у лікарській формі розчину для ін'єкцій в ампулах 150 мг / 3 мл (серія 4A027, виробництва Санофі Вінтроп Індустрі, Франція), тест-зразок ПК-66 – субстанція у вигляді порошку біло-жовтого кольору, що нерозчинний у воді. Речовини вводили внутрішньовенно у вушну вену кролів. Для наркотизації тварин використовували уретан, який вводили в/в із розрахунку 1 мг/кг, використовуючи як розчинник 0,9 % розчин хлориду натрію. Перед введенням розчин нагрівали на водяній бані до температури 37 °С.

Системний тиск вимірювали методом електроманометрії за допомогою поліетиленового катетера, введеного в праву сонну артерію, лівий шлуночок. Також реєстрували максимальний тиск у лівому шлуночку (МТЛШ), середній артеріальний тиск (САТ), загальний периферичний опір судин (ЗПОС), хвилинний обсяг (ХО). Гостру ішемію міокарда (ГІМ) моделювали шляхом в/в введення адреналіну дозою 0,2 мг/кг і кофеїну бензоату натрію дозою 25 мг/кг.

Тварин поділили на групи: 1 – контрольна патологія з експериментально змодельованою ГІМ; 2 – профілактичне введення кордарону; 3 – профілактичне введення ПК-66. У тварин контрольної групи визначали гемодинамічні параметри до та після моделювання патології. У дослідних групах речовини, що вивчали, вводили внутрішньовенно за 30 хв до моделювання патології до

введення: кордарон – 10 мг/кг, ПК-66 – 10 мг/кг. Реєстрували вихідні параметри, відразу після та через 30 хв після введення досліджуваної речовини, відразу після введення аналізаторів, а також через 15 хв і 30 хв після моделювання патології.

Статистично результати опрацювали за допомогою програми MS Excel-2007 (Microsoft Corp., США). Статистичний аналіз виконали з використанням параметричного t-критерію Стьюдента. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$ [6].

Результати та їх обговорення

Моделювання ГІМ у кролів шляхом в/в введення кофеїну бензоату (кофеїну) і адреналіну гідрохлориду (адреналіну) супроводжувалось зменшенням ХО, яке викликане зменшенням скорочувальної активності міокарда, що пов'язують з розвитком ішемії [7]. Як наслідок, спостерігали зниження САТ і суттєве збільшення ЗПСС, котре зумовлене раптовим зменшенням ХО та зниженням САТ, що активує синокаротидні й аортальні барорецептори, викликає виділення у кров великої кількості адренергічних речовин, які зумовлюють поширену вазоконстрикцію (табл. 1, 2) [8].

Під час моделювання патології визначили тенденцію до зниження ЧСС (табл. 1). Профілактичне введення кордарону викликало вірогідне підвищення ЧСС через 15 хв після введення кофеїну й адреналіну з наступною його нормалізацією.

При експериментальній ГІМ, що викликана введенням кофеїну й адреналіну, спостерігають різке зростання максимального тиску в лівому шлуночку (МТЛШ), що знижується на 24,29 % через 30 хв (табл. 1). Введення

кордарону зменшує зміни, які спостерігали, при моделюванні патології (6,33–10,36 %). Застосування ПК-66 нівелює зміни максимального тиску в лівому шлуночку, що визначають відразу після моделювання ГІМ, зі зниженням цього параметра через 15 хв і нормалізацією через 30 хв. Профілактичне введення тест-зразка ПК-66 вірогідно не впливало після моделювання ГІМ.

При моделюванні ГІМ спостерігали короточасне вірогідне підвищення САТ і його наступне вірогідне зниження, зареєстроване через 15 хв і 30 хв після введення аналізаторів. ПК-66 і кордарон виявляли близьку односпрямовану дію при ГІМ, зменшуючи зміни САТ при патології (табл. 2).

При експериментальному моделюванні ГІМ відзначили зниження ХО (вірогідне на 15–30 хв експерименту), що вказує на покращення функції міокарда в названі терміни дослідження. ПК-66 і референтний препарат кордарон викликають односпрямовані зміни, помірно знижуючи ХО під час моделювання патології. За вираженістю ефекту досліджувані тест-зразки розташовуються в ряду так: кордарон < ПК-66.

Моделюючи ГІМ, спостерігали вірогідне збільшення ЗПСС. Введення кордарону та ПК-66 нівелювало зміни ЗПСС при патології, вірогідно знижуючи параметр через 15 хв і 30 хв. За впливом на ЗПСС тест-зразки розташовуються в ряду так: кордарон < ПК-66.

Дані, що навели, свідчать про суттєвий позитивний вплив субстанції ПК-66 на основні гемодинамічні показники у кролів на тлі ГІМ. Позитивний вплив субстанції полягає у зменшенні ознак порушень функціонування міокарда, що опосередковано може зменшити вогнище ураження цього органа, як було доведено при застосуванні кордарону [9]. Враховуючи, що показники гемодина-

Таблиця 1. Вплив кордарону, ПК-66 на основні показники гемодинаміки на моделі гострої ішемії міокарда у кролів (n = 5)

Група	Показники	Вихідний контроль	Введення досл. р-нів	30 хв	А+К	15 хв	30 хв
ЧСС (уд/хв)							
Кордарон	M ± m	260,40 ± 6,55	–	239,80 ± 7,18	239,60 ± 8,17	218,00 ± 11,76	257,00 ± 9,65
	%	–	-1,22	-7,91	-7,98	-16,28 ¹⁾	-1,30
ПК-66	M ± m	269,00 ± 17,00	288,80 ± 10,21	262,40 ± 12,71	257,00 ± 12,32	255,80 ± 11,97	256,75 ± 13,17
	%	–	7,36	-2,45	-4,46	-4,90	-4,55
Контроль	M ± m	283,20 ± 8,10	–	–	266,20 ± 8,62	269,80 ± 8,44	296,25 ± 2,44
	%	–	–	–	-6,00	-4,73	4,60
МТЛШ (мм рт. ст.)							
Кордарон	M ± m	162,80 ± 8,73	183,80 ± 11,47	172,80 ± 11,69	163,80 ± 10,12	161,60 ± 8,68	166,80 ± 7,52
ПК-66	%	–	12,89	6,14	0,61	-0,73	2,45
	M ± m	151,40 ± 7,35	159,80 ± 5,12	152,40 ± 4,43	147,80 ± 5,37	124,40 ± 6,55	142,60 ± 6,97
Контроль	%	–	5,54	0,66	-2,37	-17,83 ¹⁾	-5,81
	M ± m	128,00 ± 4,07	–	–	159,40 ± 9,62	125,60 ± 8,39	107,00 ± 2,93
	%	–	–	–	24,53 ²⁾	-1,87	-16,40 ¹⁾

¹⁾ : $p \leq 0,05$ порівняно з даними вихідного контролю; **А+К**: в/в введення кофеїну бензоату й адреналіну гідрохлориду.

Таблиця 2. Вплив кордарону, ПК-66 на гемодинамічні показники моделі гострої ішемії міокарда у кролів (n = 5)

Група	Стат. показник	Вихід.	Введення дослід. р-нів	30 хв	A+K	15 хв	30 хв
САТ (мм рт. ст.)							
Кордарон	M ± m	149,60 ± 1,55	145,00 ± 3,83	145,80 ± 3,88	139,80 ± 3,50	141,80 ± 2,89	140,60 ± 3,53
	%	–	-3,07	-2,54	-6,55	-5,21	-6,01
ПК-66	M ± m	156,80 ± 3,10	148,40 ± 4,27	148,60 ± 4,56	146,20 ± 2,35	149,00 ± 3,94	147,40 ± 1,59
	%	–	-5,35	-5,22	-6,76 ¹⁾	-4,97	-5,99
Контроль	M ± m	126,60 ± 2,57			136,20 ± 2,53	114,60 ± 2,84	110,00 ± 3,55
	%	–	–	–	7,58	-9,47 ¹⁾	-13,11 ¹⁾
ХО (л/хв)							
Кордарон	M ± m	0,992 ± 0,008	1,004 ± 0,005	0,956 ± 0,006	0,9360 ± 0,0109	0,922 ± 0,013	0,932 ± 0,014
	%	–	1,20	-3,62	-5,64	-7,05	-5,99
ПК-66	M ± m	0,982 ± 0,021	0,992 ± 0,019	0,960 ± 0,031	0,958 ± 0,030	0,930 ± 0,021	0,935 ± 0,004
	%	–	1,01	-2,24	-2,44	-5,29	-4,78
Контроль	M ± m	0,994 ± 0,012			0,904 ± 0,012	0,914 ± 0,006	0,905 ± 0,008
	%	–	–	–	-9,05 ¹⁾	-8,04 ¹⁾	-8,95 ¹⁾
ЗПСС (дин × с/см)							
Кордарон	M ± m	11812,80 ± 85,50	11566,00 ± 349,40	12141,20 ± 258,90	11600,80 ± 324,70	11515,00 ± 181,60	12196,50 ± 316,80
	%	–	-2,08	2,78	-1,79	-2,52	3,24
ПК-66	M ± m	12980,80 ± 152,40	11929,40 ± 146,60	12422,00 ± 228,70	12018,60 ± 319,70	11705,00 ± 316,00	126,00 ± 200,50
	%	–	-8,09	-4,30	-7,4	-9,82 ¹⁾	-2,69
Контроль	M ± m	9705,60 ± 281,60			12625,60 ± 391,90	11314,80 ± 122,50	11259,50 ± 171,30
	%	–	–	–	30,08 ¹⁾	16,5 ¹⁾	16,01 ¹⁾

¹⁾: p ≤ 0,05 порівняно з даними вихідного контролю; **A+K**: в/в введення кофеїну бензоату і адреналіну гідрохлориду.

міки під час застосування субстанції ПК-66 були на рівні показників групи, де застосовувався кордарон, можемо визначити перспективність вивчення досліджуваної субстанції для використання як кардіопротектора на тлі ішемії міокарда.

Висновки

1. Гостра ішемія міокарда у кролів характеризується збільшенням загального периферичного опору судин, зниженням хвилинного об'єму крові та систолічного артеріального тиску.

2. Профілактичне введення ПК-66 призводить до нормалізації показників загальної гемодинаміки (ЗПСС, ХО та САТ) при ГІМ, не поступаючись за ефективністю препарату порівняння кордарону.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення показників електрокардіограм дасть змогу в повному обсязі оцінити позитивний вплив сполуки ПК-66 на функціонування міокарда.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Джигалюк О. В., аспірант каф. фармакології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Степанюк Г. І., д-р мед. наук, професор каф. фармакології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Лисенко Д. А., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Сведения об авторах:

Джигалюк О. В., аспирант каф. фармакологии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Степанюк Г. И., д-р мед. наук, профессор каф. фармакологии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Лысенко Д. А., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины № 2, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Information about authors:

Dzhygalyuk O. V., Postgraduate Student of the Department of Pharmacology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Stepaniuk G. I., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pharmacology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Lysenko D. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine № 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Список літератури

- [1] 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial [Електронний ресурс]. – Retrieved from: https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/2017%20STEMI%20ehx393_web%20addenda%20-%20FOR%20WEB.pdf.
- [2] Myocardial Infarction: Disease Mechanisms and Therapeutic Perspectives / K.C. Chapalamadugu, S. Gudla, R. Kukreja, S.M. Tipparaju // *Emerging Applications, Perspectives, and Discoveries in Cardiovascular Research* / A. Malhotra, S. Soni (Eds.). – Hershey, PA: IGI Global, 2017. – P. 139–160.
- [3] Novel targets and future strategies for acute cardioprotection Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cellular Biology of the Heart / D.J. Hausenloy, D. Garcia-Dorado, H. E. Bøtker, et al. // *Cardiovascular research*. – 2017. – Vol. 113. – №6. – P. 564–585.
- [4] Acute Haemodynamic and Echocardiographic Effects of Multiple Configurations of Left Ventricular Pacing Sites in Acute Myocardial Infarction: Experimental Study / I.A. Matthaïos Kaladaridou, E. Skaltsiotes et al. // *Heart Lung Circ*. – 2017. – Vol. 26. – №4. – P. 383–394.
- [5] Animal models of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association / S.R. Houser, K.B. Margulies, A.M. Murphy et al. // *Circulation Research*. – 2012. – Vol. 111. – №1. – P. 131–150.
- [6] Moyé L. *Statistical Methods for Cardiovascular Researchers* / L. Moyé // *Circulation Research*. – 2016. – Vol. 118. – №3. – P. 439–453.
- [7] Changes and classification in myocardial contractile function in the left ventricle following acute myocardial infarction / H. Gao, A. Aderhold, K. Mangion et al. // *Journal of the Royal Society Interface*. – 2017. – Vol. 14. – №132. – P. 20170203.
- [8] Cardioprotection by the transfer of coronary effluent from ischaemic preconditioned rat hearts: identification of cardioprotective humoral factors / L. Maciel, D.F. de Oliveira, G.C. Verissimo da Costa et al. // *Basic Research in Cardiology*. – 2017. – Vol. 112. – №5. – P. 52–67.
- [9] Elgendy I.Y. Experimental and early investigational drugs for angina pectoris / I.Y. Elgendy, D.E. Winchester, C.J. Pepine // *Expert Opinion on Investigational Drugs*. – 2016. – Vol. 25. – №12. – P. 1413–1421.
- [1] 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial. Retrieved from: https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/2017%20STEMI%20ehx393_web%20addenda%20-%20FOR%20WEB.pdf.
- [2] Chapalamadugu, K. C., Gudla, S., Kukreja, R., & Tipparaju, S. M. (2017). Myocardial Infarction: Disease Mechanisms and Therapeutic Perspectives. *Emerging Applications, Perspectives, and Discoveries in Cardiovascular Research*, A. Malhotra, S. Soni (Eds.), (pp. 139–160). Hershey, PA: IGI Global. doi: 10.4018/978-1-5225-2092-4.ch008.
- [3] Hausenloy, D. J., Garcia-Dorado, D., Bøtker, H. E., Davidson, S. M., Downey, J., Engel, F. B., et al. (2017) Novel targets and future strategies for acute cardioprotection: Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cellular Biology of the Heart. *Cardiovascular Research*, 113(6), 564–585. doi: 10.1093/cvr/cvx049.
- [4] Matthaïos, I., Kaladaridou, A., Skaltsiotes, E., Agrios, J., Antoniou, A., Georgiopoulos, G., et al. (2017) Acute Haemodynamic and Echocardiographic Effects of Multiple Configurations of Left Ventricular Pacing Sites in Acute Myocardial Infarction: Experimental Study. *Heart Lung Circ*. 26(4), 383–394. doi: 10.1016/j.hlc.2016.07.016.
- [5] Houser, S. R., Margulies, K. B., Murphy, A. M., Spinale, F. G., Francis, G. S., Prabhu, S. D., et al. (2012). Animal models of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation research*, 111(1), 131–150. doi: 10.1161/RES.0b013e3182582523.
- [6] Moyé, L. (2016). *Statistical Methods for Cardiovascular Researchers*. *Circulation Research*, 118(3), 439–453. doi.org/10.1161/CIRCRESA-HA.115.306305.
- [7] Gao, H., Aderhold, A., Mangion, K., Luo, X., Husmeier, D., & Berry, C. (2017). Changes and classification in myocardial contractile function in the left ventricle following acute myocardial infarction. *Journal of the Royal Society Interface*, 14(132), 20170203. doi: 10.1098/rsif.2017.0203.
- [8] Maciel, L., de Oliveira, D. F., Verissimo da Costa, G. C., Bisch, P. M., & Nascimento, J. H.M. (2017) Cardioprotection by the transfer of coronary effluent from ischaemic preconditioned rat hearts: identification of cardioprotective humoral factors. *Basic Research in Cardiology*, 112(5), 52–67. doi: 10.1007/s00395-017-0641-2.
- [9] Elgendy, I. Y., Winchester, D. E., & Pepine, C. J. (2016). Experimental and early investigational drugs for angina pectoris. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 25(12), 1413–1421. doi: 10.1080/13543784.2016.1254617.

References

- [1] 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial. Retrieved from: https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/2017%20STEMI%20ehx393_web%20addenda%20-%20FOR%20WEB.pdf.