

САВРЕМЕНО ЛЕЧЕЊЕ ПОСТИСХЕМИЈСКОГ АНОКСИЧНОГ ОШТЕЋЕЊА МОЗГА НАКОН ЗАСТОЈА СРЦА ПРИМЕНОМ ТЕРАПИЈСКЕ ХИПОТЕРМИЈЕ

Слађана АНЂЕЛИЋ

Градски завод за хитну медицинску помоћ, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Оштећења органа изазвана исхемијом и аноксијом током продуженог застоја срца повезана су с реперфузионим оштећењем за време опоравка спонтане циркулације (енгл. *return of spontaneous circulation* – ROSC). Блага хипотермија (32-35°C) преко неколико механизма доводи до неуропротекције, укључујући сузбијање апоптозе, смањење стварања слободних кисеоникових радикала и антиинфламаторна дејства. Експерименталне студије су показале да је хипотермија знатно ефикаснија уколико се почне одмах по ROSC. Два рандомизирана клиничка испитивања су показала веће преживљавање и бољи неуролошки исход одраслих особа без свести после ванболничког застоја срца типа вентрикуларне фибрилације који су били хлађени након ROSC. Различите технике се могу применити за индукцију хипотермије, али још није познато који је оптималан тренутак за почетак примене терапијске хипотермије. Код болесника с лошим одговором на стандардну кардиопулмоналну реанимацију примена ледених интравенских раствора у тренутку застоја срца повећава могућност за преживљавање. Недавно је у студијама *in vivo* приказано да фасудил, инхибитор *Rho*-киназе, спречава церебралну исхемију повећањем церебралног протока крви и инхибицијом инфламаторне каскаде. У будућности две различите врсте протективне терапије – експресија гена *BCL-2* и хипотермија, које су инхибитори каскаде апоптичке ћелијске смрти, и њихова комбинација могу привремено проширити тзв. терапијски прозор за почетак генске терапије.

Кључне речи: застој срца; кардиопулмонална реанимација; церебрална исхемија; аноксија; терапијска хипотермија

УВОД

Акутни застој срца је водећи узрок смрти у свету, а само у Европи од њега годишње умре око 700.000 људи. Најчешћи је на ванболничком нивоу, инциденције 38 унесрећених на 100.000 становника, а генерално је праћен лошом прогнозом. Потенцијално је излечив уколико се започне рана кардиопулмонална реанимација (КПР). Збирни подаци прикупљени из 37 европских служби хитне медицинске помоћи (СХМП) указују на то да је једногодишње преживљавање након ванболничког застоја срца 10,7% за све поремећаје ритма који се лече у СХМП. И у нашој земљи је проспективном, мултицентричном студијом доказано кумулативно једногодишње преживљавање након ванболничке КПР од 10% [1]. Али, без обзира на развој модерних СХМП и свакодневног извештавања о наводно успешним ванболничким КПР, процена је да се чак 79% реанимираних болесника не освести након аноксичне коме. Касна КПР је узрок велике смртности болесника, инвалидитета и настанка крајње трагичног стања – вигилне коме.

ПАТОФИЗИОЛОГИЈА ГЛОБАЛНЕ ИСХЕМИЈЕ МОЗГА КОД ЗАСТОЈА СРЦА

Основни механизам индукције можданог оштећења је акутни застој срца или неки други узрок потпуне, временски дефинисане глобалне исхемије мозга [2], са следственим низом поремећаја за време и по-

сле реперфузије и реоксигенације, који је дефинисан као постисхемијска аноксична енцефалопатија или церебрални постреанимациони синдром [3, 4]. Дефинисане су три групе поремећаја [5]:

1. Неколико минута од настанка застоја срца престаје неурална електрична активност, наступа губитак енергије и оштећење јонске хомеостазе, што доводи до исхемијске деполаризације;

2. За време реперфузије реоксигенација индукује биохемијску каскаду засновану на унутарћелијском уносу калцијума, која преко ексцитотоксичности води ка неуралној смрти. Ексцитотоксичност има кључну улогу и у исхемијском оштећењу селективно вунерабилних неурона и закаснелог уноса калцијума, чиме се стварају услови за настанак програмиране ћелијске смрти – апоптозе;

3. По успостављању рада срца, јавља се дифузна пролазна хиперемична праћена протрахованом церебралном хипоерфузијом упркос нормалном артеријском притиску. Глобални церебрални проток крви је смањен на 50% нормалних вредности у трајању до 12 часова после застоја срца.

ТЕРАПИЈСКА ХИПОТЕРМИЈА У ПОСТРЕАНИМАЦИОНОМ ЗБРИЊАВАЊУ

Савремена сазнања о потенцијалној реверзибилности исхемијског неуралног оштећења довела су до изједначавања ванболничког лечења болесника с акутним застојем срца, можданим ударом и траумом [6].

Последњих деценија се медицинским ауторитетима наметнуло и питање како побољшати постреанимационо збрињавање и исход ванболнички реанимираних болесника.

Хипотермија као терапијско средство у медицини је давно позната у пракси. Терапијска хипотермија је контролисано снижавање централне температуре (на 32-34°C) и један од најизазовнијих лечења застоја срца у последњој декади [7]. Концепт терапијске хипотермије има дуг и занимљив историјат. Још је 450. године пре нове ере Хипократ стављао повређене у снег. Према подацима из 1803. године, болесници у Русији су након застоја срца покривани снегом, како би се повећала могућност њиховог оживљавања [8]. Из овог доба (1814. године) постоји и брижљиво сачуван документ барона Лареја (*Larrey*), лекара Наполеонове војске, у којем се описује да расхлађивање повређених војника током операције може продужити стање асфиксије и спречити њихову смрт. Пионир модерног концепта терапијске хипотермије као лечења застоја срца на експерименталним животињама је Сафар (*Safar*). Белами (*Bellamy*) и Сафар су 1984. године увели концепт вештачки изазваног снижавања животних функција ради одлагања реанимације [9].

ILCOR (International Liaison Committee of Resuscitation) [10] је 2002. године на основу објављених научних доказа консензусом усвојио препоруке према којима одрасла особа без свести са *ROSC* након ванболничког застоја срца типа ритма *VF/VT* без пулса (класа *IIa*) мора бити охлађена на 32-34°C. Хлађење треба почети што пре и наставити 12-24 часова. Ове препоруке важе и за ванболничке застоје срца ако је почетни ритам асистолија или електрична активност без пулса, као и за болеснике са болничким застојем срца (класа *IIb*). У складу с препорукама *ILCOR*, Водич за реанимацију *ERC* из 2005. године благу хипотермију као терапијски поступак уводи у постреанимационо збрињавање (четврта карика *ERC* „ланца преживљавања“; Слика 1) [11, 12].

Терапијска хипотермија има неуропротективни ефекат, а његови механизми су [13, 14]:

- смањење церебралног метаболизма;

- церебрална вазоконстрикција, која директно смањује интракранијални притисак, васкуларну пермеабилност и отицање мозга;
- превенција неуралног оштећења и програмиране ћелијске смрти (апоптоза) заснована на инхибицији активације ензима каспазе;
- побољшање јонске хомеостазе и блокада деструктивне исхемијске биохемијске каскаде изазване нагомилавањем глутамата, рецепторске активације и калцијума унутар ћелије;
- супресија инфламаторне каскаде са смањењем леукоцитне инфилтрације, проинфламаторних производа и биоактивних супстанци (citoкина, леукотријена, тромбоксана, ендотелина, простаглицина, азот-мооксида);
- смањење стварања слободних кисеоникових радикала.

ТЕХНИКЕ ТЕРАПИЈСКЕ ХИПОТЕРМИЈЕ

Методи и технике хлађења који се користе су:

- Пакети леда постављени на феморални део;
- Ледени инфузиони раствори током више од 30 минута. Бернард (*Bernard*) и сарадници [15] предлажу брзу интравенску инфузију леденог раствора рингер-лактата (4°C) великог волумена (30 ml/kg), што за изазивање благе хипотермије представља јефтин а ефикасан метод;
- Покривачи и подлоге напуњени водом (Бланкетрол системи);
- Форсирани хладан ваздух (споро хлађење од око 0,3°C/h);
- Ендоваскуларно хлађење спроводи се постављањем интраваскуларног катетера. Иако је скуп, овај метод је најефикаснији, јер омогућава брзо и контролисано хлађење и поновно загревање.

Могуће је комбиновати неколико наведених метода и техника. Током терапијске хипотермије неопходно је редовно мерење и бележење централне температуре постављањем термоелектроде у ректум, назофаринкс, уво или мокраћну бешику.



СЛИКА 1. „Ланца преживљавања“ (2005).

FIGURE 1. “Chain of survival” (2005).

Прва карика: Рано препознавање и позив у помоћ; Друга карика: Рана КТР; Трећа карика: Рана дефибрилација; Четврта карика: Рана примена продужених мера реанимације

First link: Early access to get help; Second link: Early CPR; Third link: Early defibrillation; Fourth link: Early advanced care

СТУДИЈЕ ДОКАЗА ЕФИКАСНОСТИ ТЕРАПИЈСКЕ ХИПОТЕРМИЈЕ

Две проспективне контролисане клиничке студије објављене 2002. године су показале да постреанимационо примењена терапијска хипотермија значајно побољшава преживљавање и неуролошку функцију након ванболничког застоја срца ако је почетни ритам *VF/VT* без пулса. Европска мултицентрична студија *НАСА* (*Hypothermia after Cardiac Arrest*) [16] је обухватила 275 одраслих особа које су доживеле ванболнички застој срца ритма *VF/VT* без пулса, а професионална КПП је започета у интервалу краћем од 15 минута од застоја срца. Време до *ROSC* је било краће од 60 минута, а блага терапијска хипотермија је започета просечно 105 минута после *ROSC*. Циљна температура (32-34°C) постигнута за око осам часова одржавана је 24 часа. Истраживачи из Аустралије [17] су утврдили да је применом индуковане хипотермије број преживелих особа са добрим исходом 49%, за разлику од 29% који нису лечени хипотермијом. Постигнута циљна централна температура је код испитаника ове студије одржавана 12 часова. У табели 1 приказане су разлике у методима и трајању хлађења у наведеним студијама.

Холцер (*Holzer*) и сарадници [18] су 2005. године анализирали податке из литературе и на основу научних доказа дефинисали корист и ефикасност примене терапијске хипотермије код одраслих особа које су преживеле застој срца, код којих је терапијска хипотермија (<35°C) примењена током шест часова по пријему у болницу. Резултати испитивања су показали да примена овог метода побољшава неуролошки опоравак и краткорочно преживљавање (до отпуста из болнице) код болесника код којих је узрок акутног застоја срца било претходно обољење срца. Дугорочни ефекти терапијске хипотермије захтевају даље истраживање. Универзитет у Чикагу је 12. фебруара 2004. године објавио протокол *НАСА*, који је представљен на схеми 1.

Лекари с Института за кардиоваскуларне болести у Сремској Каменици, који се донедавно у нашој земљи једини бавио применом терапијске хипотермије, објавили су резултате своје прве кохортне студије у часопису *Resuscitation* 2006. године [19]. Једногодишња про-

спективна студија је укључила болеснике који су испунили критеријуме препорука *ILCOR*. Просечни Глазговски кома-скор на пријему био је 4,75. Терапијска хипотермија је изведена употребом ледених пакета и ледених инфузионих раствора, а просечно расхлађивање до 33°C трајало је 90 минута. Резултати показују да је код 42% болесника постигнуто краткорочно преживљавање, док је код 66% дошло до повољног неуролошког исхода, с тим да је код 50% болесника постигнут потпуни неуролошки опоравак, а код 16% делимичан. Слична студија је започета 2007. године у Нишу.

Резултати истраживања који су обухватили мањи број испитаника показују побољшање исхода одраслих болесника без свести лечених терапијском хипотермијом после *ROSC* када почетни ритам акутног застоја срца није био за дефибрилацију. Доказано је да хипотермија временски одлаже смрт неурона, те тако продужава време у којем се може терапијски деловати [20]. Осим снажних доказа који подржавају примену терапијске хипотермије, потенцијални нежељени ефекти могу бити изражени, а значајнији међу њима су: кардиоваскуларна нестабилност, запаљење плућа, смањен гастроинтестинални морталитет, смањен хепатички метаболизам (снижен клиренс лекова), поремећај функције бубрега, метаболичка ацидоза, електролитни поремећаји (хипофосфатемија, хипомагнезимија), тромбоцитопенија, леукопенија, поремећај коагулације, повећана учесталост инфекције и хипергликемија [21]. Намеће се питање када би било идеално започети хлађење; одговор гласи: током реанимације.

БУДУЋЕ ПЕРСПЕКТИВЕ ПРИМЕНЕ ТЕРАПИЈСКЕ ХИПОТЕРМИЈЕ

Ради што адекватније примене терапијске хипотермије, неопходна је сарадња међународних стручњака. Научном проценом добијених резултата у будућности се могу добити детаљнији одговори. Будуће студије су од пресудног значаја за решавање практичних недоумица, као што су: одређивање оптималне циљне температуре, брзине и степена расхлађивања, трајање хипотермије и степен поновног загревања. Методи за постизање терапијске хипотермије требало би

ТАБЕЛА 1. Преглед нових студија.
TABLE 1. Recent trials overview.

Студија Study	Старост испитаника (године) Patients' age (years)	Број жена Number of females	Вентрикуларна фибрилација Ventricular fibrillation	<i>ROSC</i> (min)	Циљна температура Target temperature	Трајање Duration	Метод Method
<i>НАСА</i>	59 (51-68)	65 (24%)	254 (92%)	22 (16-30)	33°C	24 h	Хладан ваздух Cool air
<i>Bernard</i>	68 (57-75)	25 (32%)	77 (100%)	24 (17-32)	33°C	12 h	Ледени пакети Ice packs
<i>Idrissi</i>	74 (66-79)	13 (39%)	0	33 (27-37)	34°C	>4 h	Кацига Helmet

НАСА – хипотермија након застоја срца; *ROSC* – опоравак спонтане циркулације
НАСА – Hypothermia after Cardiac Arrest; *ROSC* – return of spontaneous circulation

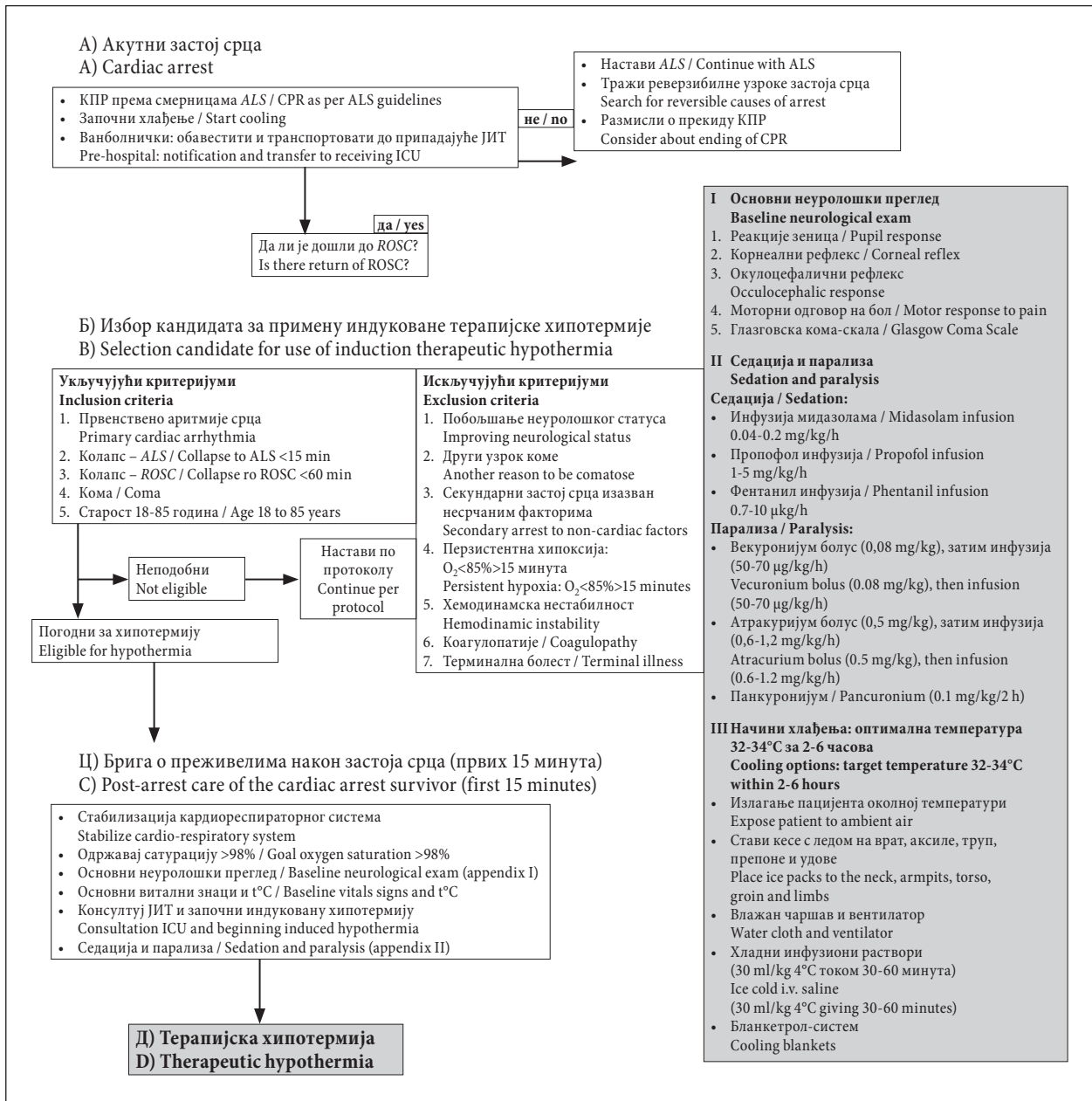


СХЕМА 1. Протокол примене терапијске хипотермије након акутног застоја срца.

SCHEME 1. Protocol of application of therapeutic hypothermia after cardiac arrest.

ALS – виша животна потпора; ROSC – опоравак спонтане циркулације; ЈИТ – јединица интензивне терапије; КПП – кардиопулмонална реанимација

Извор: University of Chicago Hypothermia after Cardiac Arrest Protocol. University of Chicago CPR committee 12/02/04, обрадио: Видовић М. АБЦ часопис ургентне медицине 2005; 5(1-3):44

ALS – advanced life support; ROSC – return of spontaneous circulation; ICU – intensive care unit; CPR – cardiopulmonary resuscitation

Source: University of Chicago Hypothermia after Cardiac Arrest Protocol. University of Chicago CPR committee 12/02/04, modified by: Vidović M. ABC časopis uргentne medicine 2005; 5(1-3):44

да су што једноставнији, лаки за извођење и да њихова примена за 15 минута спусти температуру мозга болесника на 34°C. Познато је да се током КПП у трајању од пет до 60 минута код 50% болесника спонтано развије хипотермија, са температуром тимпаничне мембране од око 35°C. Идеалним тренутком за почетак хлађења све више се сматра период акутног застоја срца. Већ су изведене студије које је требало да докажу корист од примене терапијске хипотермије током акутног застоја срца. Лабораторијска испитива-

ња потврђују да је ово најбоља стратегија терапијске хипотермије. Абела (Abella) и сарадници [22] су 2004. године на експерименталним животињама доказали да је време започињања терапијске хипотермије одлучујућа детерминантна преживљавања болесника, те да рано хлађење (током акутног застоја срца) значајно побољшава постреанимациони исход у односу на касније хлађење (после ROSC).

Прву клиничку студију терапијске примене индукване хипотермије током ванболничког акутног за-

стоја срца објавио је 2007. године Ким (*Kim*) [23], који је одраслим особама након акутног застоја срца почетног ритма *VF/VT* без пулса, уз остале сегменте Алгоритма напредног одржавања живота ако је процењени ритам *VF/VT* без пулса, примењивао и брзу интравенску инфузију леденог физиолошког раствора (4°C) до пријема болесника у болницу (просечно 0,5-2 литра). Добијен је податак да је у групи испитаника код којих је примењена терапијска хипотермија непосредно по акутном застоју срца краткорочно преживљавање било 66%, односно 45% у групи реанимираних болесника код којих овај метод није примењен. Недостатак ове студије је, међутим, нерепрезентативност узорка (свега 63 испитаника), тако да се објављени резултати не могу сматрати веродостојним. Крајем 2007. године започет је пројекат у Вашингтону на исту тему који би требало да обухвати 3.000 испитаника [24]. У овој проспективној, рандомизираној клиничкој студији, која ће трајати до 2011. године, пратиће се преживљавање болесника код којих је примењена терапијска хипотермија у два наврата: до отпуста с болничког лечења и до три месеца након отпуста из болнице.

ФАРМАКОЛОШКА СРЕДСТВА КОЈА ИЗАЗИВАЈУ ХИПОТЕРМИЈУ ЦЕНТРАЛНОГ НЕРВНОГ СИСТЕМА

Упркос разним дилемама, развијена су и фармаколошка средства која изазивају хипотермију централног нервног система, с потенцијалним цитопротективним својствима [25]. Јапански аутори су 2005. године указали на корист од примене хидроксифасудила, активног метаболита фасудила (специфичног инхибитора *Rho*-киназе), на исхемијско-реперфузионо оштећење микроциркулације код експерименталних животиња [26]. Слично овом истраживању, 2007. године је објављена експериментална студија која доказује да сам фасудил смањује исхемијско неурално оштећење у терапијском временском прозору и да се може применити у лечењу акутног исхемијског оштећења мозга људи у периоду после реанимације [27].

ГЕНСКА ТЕРАПИЈА

Применом система на експерименталном моделу застоја срца и ексцитотоксичности у калифорнијској студији доказано је да је могуће повећати преживљавање неурона после церебралне аноксије експресијом гена [28]. Утврђено је да антиапоптоични протеин *BCL-2* штити ћелије од програмиране смрти превенцијом ослобађања цитохрома *C* из митохондрија и следственом активацијом каспазе. Уочено је да релаксирање мозга за неколико степени приметно смањује исхемијско оштећење и побољшава неуролошки дефицит у моделу са постреанимационом церебрал-

ном исхемијом. Ови хипотермијски неуропротектори су повезани и с регулацијом *BCL-2*. Надаље, хипотермија врши супресију многих аспеката апоптоичне смрти, укључујући ослобађање цитохрома *C* из митохондрија, активацију каспазе и фрагментацију ДНК. У будућности две различите врсте протективне терапије, експресија гена *BCL-2* и хипотермија, које су инхибитори каскаде апоптоичке ћелијске смрти, и њихова комбинована терапија могу привремено проширити тзв. терапијски прозор за почетак генске терапије.

ХИПЕРБАРИЧНИ КИСЕОНИК

Треба поменути и засад контроверзну могућност лечења глобалне исхемије мозга хипербаричним кисеоником [29, 30]. Из досад објављених неконтролисаних студија које су обухватиле око 400 испитаника не може се закључити о било каквом повољном ефекту примене хипербаричног кисеоника код болесника у постреанимационом периоду. Можда ће и ова енигма бити решена применом хипербаричног кисеоника у тренутку акутног застоја срца.

ЗАКЉУЧАК

Скраћење терапијског вакуума на свим инстанцама „ланца преживљавања” је *conditio sine qua non* успешног савременог терапијског лечења постисхемијског аноксичног оштећења мозга и главна преокупација у организацији постреанимационог лечења ванболничког застоја срца [31, 32]. Хитно ванболничко лечење особа са застојем срца састојало би се од рано започетог политерапијског уплива. Будућност, како у фази акутног застоја срца, тако и после успостављања његовог рада, сем примене терапијске хипотермије, може донети и употребу симултаних инхибиторних терапија, поправљање јонске хомеостазе, блокирање медијатора ексцитотоксичности или комбинацију неуропротективних лекова и генске терапије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Andelić S. Prediktori ishoda vanhospitalne kardiopulmonalne reanimacije [doktorska disertacija]. Novi Sad: Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu; 2007.
2. Vidović M. Hipotermija. ABC časopis urgentne medicine 2005; (1-3):39-48.
3. Vaagenes P, Ginsberg M, Ebmeyer U, et al. Cerebral resuscitation from cardiac arrest: Pathophysiological mechanisms. Crit Care Med 1996; 24:S57-S68.
4. Adams RD, Victor M. Principles of neurology. New York: McGraw-Hill; 1993.
5. Beslač-Bumbaširević Lj, Jovanović D, Zidverc J, Bugarski-Prokopljević C, Pečić O, Kovačević M. Globalna ishemija mozga. III simpozijum SCG o moždanom udaru. Tara, 8-11. septembar, 2005.
6. Andelić S. Organizacije jedinica za moždani udar (stroke unit) u svetu. ABC časopis urgentne medicine 2006; 6(2-3):45-53.
7. Bernard SA, Jones BM, Horne MK. Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-hospital cardiac arrest. Ann Emerg Med 1997; 30:146-53.

8. Andelić S, Paraskijević B. Istorijat kardiopulmonalne reanimacije. ABC časopis urgentne medicine 2005; 5(1-3):86-91.
9. Bellamy R, Safar P, Tisherman S, et al. Suspended animation for delayed resuscitation. Crit Care Med 1996; 24(2 Suppl):S24-47.
10. Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest an advisory statement by the International Liaison Committee on Resuscitation. Circulation 2003; 108:118-21.
11. Nolan JP, Deakin CD, Soar J, Bortiger BW, Smith G. Adult advanced life support. Resuscitation 2005; 67S1:39-86.
12. Raffay V, Fišer Z, Andelić S. Smernice za reanimaciju ERC-a 2005. ABC časopis urgentne medicine 2005; 5(1-3):91-6.
13. Pjević M. Terapijska hipotermija posle srčanog zastoja. X kongres anesteziologa i intenzivista Srbije. Zbornik uvodnih predavanja. Beograd 2-7. oktobar, 2006. p.249-54.
14. www.sr.wikipedia.org/sr-el/Apoptoza.
15. Bernard S, Buist M, Monteiro O, Smith K. Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a preliminary report. Resuscitation 2003; 56:9-13.
16. The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group (HACA). Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. N Engl J Med 2002; 346:549-56.
17. 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; 346:557-63.
18. Holzer M, Bernard S, Idrissi-Hachimi S, et al. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: Systematic review and individual patient data meta-analysis. Crit Care Med 2005; 33:414-8.
19. Srdanovic I, Petrovic M, Canji G, Panic G, Curic I. The first cohort of therapeutic hypothermia after cardiac arrest. Resuscitation 2006; 69(1):115.
20. Marion DW, Lenov Y, Ginsberg M, et al. Resuscitative hypothermia. Crit Care Med 1996; 24(Suppl):S81-S89.
21. Pavlović A. Kardiopulmonalnocerebralna reanimacija. Beograd: Obeležja; 2007.
22. Abella BS, Zhao D, Alvarado J, et al. Intra-arrest cooling improves outcomes in a murine cardiac arrest model. Circulation 2004; 109:2786-91.
23. Kim F. Hypothermia induced prehospital shown feasible, safe in resuscitation cardiac arrest. Circulation 2007; 115(24):3064-70.
24. Soar J, Nolan JP. Mild hypothermia for post cardiac arrest syndrome. BMJ 2007; 335(7618):459-60.
25. Silver B, Fisher M. Trends in protecting ischemic brain. In: Bogousslavsky J, editor. Acute Stroke Treatment. London: Martin Dunitz; 1997. p.149-62.
26. Yada T, Shimokawa H, Kajiji F, et al. Beneficial effect of hydroxyfasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, on ischemia/reperfusion injury in canine coronary microcirculation in vivo. J Am Coll Cardiol 2005; 45(4):599-607.
27. Shin-ichi S, Yoshinori T, Ichiro I, Masakazu I, Toshio A. Brain 2007; 1128:175-80.
28. Yenary M, Zhao H, Giffard R, Sobel R, Sapolsky R, Steinberg G. Gene therapy and hypothermia for stroke treatment. Annals of the New York Academy of Sciences 2003; 993:54-68.
29. Nighoghossian N, Trouillas P. Hyperbaric oxygen in the treatment of acute ischemic stroke: an unsettled issue. J Neurol Sci 1997; 150:27-31.
30. Andelić S. AMU – bolest prvog reda hitnosti. ABC časopis urgentne medicine 2006; 6(2-3):16-22.
31. Gisvold E, Sterz F, Abramson S, et al. Cerebral resuscitation from cardiac arrest: Treatment potentials. Crit Care Med 1996; 24(Suppl): S69-S80.
32. Andelić S. Uspesna kardiopulmonalna resuscitacija ranom defibrilacijom – prikaz slučaja. Timočki medicinski glasnik 2005; 30(1):37-40.

RECENT TREATMENT OF POSTISCHAEMIC ANOXIC BRAIN DAMAGE AFTER CARDIAC ARREST BY USING THERAPEUTIC HYPOTHERMIA

Sladjana ANDJELIĆ

Municipal Institute for Emergency Medical Care, Belgrade

ABSTRACT

Organ injury caused by ischaemia and anoxia during prolonged cardiac arrest is compounded by reperfusion injury that occurs when spontaneous circulation is restored. Mild hypothermia (32-35°C) is neuroprotective through several mechanisms, including suppression of apoptosis, reduced production of excitotoxins and free radicals, and anti-inflammatory actions. Experimental studies show that hypothermia is more effective the earlier it is started after return of spontaneous circulation (ROSC). Two randomised clinical trials show improved survival and neurological outcome in adults who remained comatose after initial resuscitation from prehospital VF cardiac arrest, and who were cooled after ROSC. Different strategies can be used to induce hypothermia. Optimal timing of therapeutic hypothermia for cardiac ischaemia is unknown. In patients who failed to respond to standard cardiopulmonary resuscitation, intra-arrest

cooling using ice-cold intravenous (i.v.) fluid improved the chance of survival. Recently, fasudil, a Rho kinase inhibitor, was reported to prevent cerebral ischaemia *in vivo* by increasing cerebral blood flow and inhibiting inflammatory responses. In future, two different kinds of protective therapies, BCL-2 overexpression and hypothermia, will both inhibit aspects of apoptotic cell death cascades, and that combination treatment can prolong the temporal "therapeutic window" for gene therapy.

Key words: cardiac arrest; cardiopulmonary resuscitation; cerebral ischaemia; anoxia; therapeutic hypothermia

Sladjana ANĐELIĆ
 Gradski zavod za hitnu medicinsku pomoć
 Franša d'Eperea 5, 11000 Beograd
 E-mail: pekos@yubc.net