

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

**Утицај примене глукагона и адреналина на исход срчаног застоја изазваног
фибрилацијом комора – експериментални модел**

Докторска дисертација

Др Violetta Raffay

Ментор: Проф. др Јасна Јевђић

Крагујевац, 2016.

UNIVERSITY IN KRAGUJEVAC

FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

**Administration of Glucagon and Epinephrine May Improve Survival of Cardiac Arrest
Induced by Ventricular Fibrillation - Experimental Model**

Doctoral Dissertation

Dr Violetta Raffay

Menthor: Prof.dr Jasna Jevđić

Kragujevac, 2016.

Утицај примене глукагона и адреналина на исход срчаног застоја изазваног фибрилацијом комора - експериментални модел

АПСТРАКТ

Увод: Срчани застој се и данас сматра угрентим стањем, обесхрабрујућег исхода. Циљ истраживања био је да се испита да ли комбинација адреналина и глукагона може побољшати успешност 48h преживљавања и неуролошки исход, у односу на давање самог адреналина, током вентрикуларне фибрилације (VF).

Материјал и метод истраживања: VF је индукована у 20 белих Landrace/Large прасића, које су остављене нетретиране током 8 минута. Животиње су биле рандомизоване у две групе по 10 животиња . Контролна група животиња је добила адреналин, док је студијскох групи животиња дат адреналин и глукагон. Дефибрилација је била испоручена 10 минута, након ветрикуларне фибрилације. Све животиње су оживљаване у складу са Препорукама Европског Ресусцитационог Савета из 2010. године.

Резултати: Повратак спонтане циркулације (ROSC) је постигнут код 8 животиња (80%) контролне групе и 10 животиња (100%) студијске групе ($p=0.198$). Примећен је значајни постепени пораст коронарног перфузионог притиска као и дијастолног артеријског притиска првог минута од започињања кардиопулмоналне ресусцитације. У три животиње контролне групе (30%) и 9 животиња (90%) студијске групе постигнуто је 48h преживљавање ($p=0.006$). Неуролошки преглед је донео знатно боље резултате код студијске групе ($p<0.001$).

Закључак: У току ове експерименталне студије, током срчаног застоја по типу вентрикуларне фибрилације, додавање глукагона адреналину је одржало повишен коронарни перфузиони притисак и хемодинамске параметре, током ресусцитације и пост-арестног периода које је резултовало повећаним преживљавањем и интактним неуролошким исходом.

Кључне речи: срчани застој, кардиопулмонална ресусцитација, глукагон, преживљавање

Administration of Glucagon and Epinephrine May Improve Survival of Cardiac Arrest Induced by Ventricular Fibrillation - Experimental Model

ABSTRACT

Background/Aim of study: Cardiac arrest is still a daunting medical emergency. The aim of this study was to investigate can the combination of epinephrine and glucagon improve initial resuscitation success, 48-hour survival, and neurologic outcome compared with epinephrine alone, during the ventricular fibrillation (VF).

Material and Methods: VF was induced in 20 healthy Landrace/Large White piglets. They were subsequently left untreated for 8 minutes. The animals were randomized in two groups with 10 animals in each. Animal in the control group were received adrenaline alone, while animals in the study group were received adrenaline and glucagon. The defibrillation has been delivered in 10th minute of ventricular fibrillation. All animals were resuscitated according to the European Resuscitation Council guidelines from 2010. End points were to return of spontaneous circulation (ROSC) or the persisting asystole.

Results: ROSC was achieved in 8 animals (80%) in the control group and 10 animals (100%) in the study group ($p=0.198$). A significant gradual increase in coronary perfusion pressure and diastolic aortic pressure over time which started one minute after the onset of cardiopulmonary resuscitation has been observed. Three animals (30%) from the control group and 9 animals (90%) from the study group survived after 48 hours ($p=0.006$). The neurological examination was significantly better in the animals of the study group ($p<0.001$).

Conclusion: In this study of prolonged VF cardiac arrest, the additional administration of glucagon to epinephrine maintained elevated CPP and hemodynamic during CPR and post-cardiac arrest period resulted in increased survival and intact neurological outcome.

Keywords: cardiac arrest; cardiopulmonary resuscitation; glucagon; outcome

САДРЖАЈ:

1.0	УВОД	1
1.1	Епидемиологија срчаног застоја	4
1.2	Ланац преживљавања	5
1.3	Болничка ресусцитација	6
1.4	Универзални алгоритам више животне подршке	10
1.4.1	Шокабилни ритмови	10
1.5	Лекови који се користе код срчаног застоја	12
1.5.1	Вазопресори	12
1.5.1.1	Адреналин	13
1.5.2	Антиаритмици	20
1.5.2.1	Амиодарон	20
1.5.2.2	Лидокаин	22
1.5.2.3	Магнезијум	23
1.5.3	Остали лекови	25
1.5.3.1	Атропин	25
1.5.3.2	Калцијум	26
1.5.3.3	Пуфери	27
1.5.3.4	Фибринолитици	28
1.6	Пост-ресусцитациона нега	29
1.6.1	Пост-кардијак арестни синдром	29
1.6.2	Пост-ресусцитациона ошамућеност миокарда	30

1.6.3	Патофизиологија ошамућеног миокарда током пост-ресусцитационог периода	38
1.6.3.1	Непосредна пост-арестна фаза	38
1.6.3.2	Рана пост-арестна фаза	41
1.6.3.3	Интермедијатна (средња) пост-арестна фаза	43
1.6.3.4	Фаза опоравка	44
1.6.4	Дисање и дисајни путеви	45
1.6.5	Циркулација	47
1.6.6	Оптимализација неуролошког опоравка	49
1.6.6.1	Церебрална перфузија	49
1.6.6.2	Седација	50
1.6.6.3	Контрола конвулзија	50
1.6.6.4	Контрола глукозе	51
1.6.7	Контрола температуре	52
1.6.7.1	Лечење хиперпирексије	52
1.6.7.2	Терапијска хипотермија	52
1.6.7.3	Физиолошки ефекти и компликације хипотермије	53
1.6.7.4	Контраиндикације за примену хипотермије	54

1.7	Прогноза	54
1.7.1	Клиничка испитивања	55
1.7.2	Биохемијски маркери	56
1.7.3	Електро-физиолошке студије	57
1.7.4	Томографијске студије	57
1.7.5	Утицај терапијске хипотермије на прогнозу	58
2.0	ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ	59
2.1	Циљеви истраживања	59
2.2	Радне хипотезе испитивања	59
3.0	МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА	60
3.1	Узорак	60
3.2	Процедуре	60
3.3	Статистичке методе обраде добијених резултата у истраживању	64

4.0	РЕЗУЛТАТИ	65
4.1	Хемодинамске карактеристике посматраних група након осмоминутне нетретиране вентрикуларне фибрилације	65
4.2	Хемодинамске карактеристике посматраних група животиња у току првог минута кариопулмоналне ресусцитације и пре покушаја прве дефибрилације	65
4.3	Хемодинамске карактеристике посматраних група животиња током првих сат времена после успостављања спонтане циркулације	71
5.0	ДИСКУСИЈА	74
6.0	ЗАКЉУЧАК	100
	Литература	101

1.0 УВОД

Застој срца („cardiac arrest“; кардиопулмонали или циркулаторни застој) је клинички синдром, дефинисан као престанак механичке активности срца и потврђен одсуством знакова циркулације уз престанак спонтаног дисања¹. Изненадни застој срца је водећи узрок смрти у Европи, са великим социо-економским значајем. Преваленца срчаног застоја је 350.000 до 700.000 особа годишње, док инциденца прехоспиталног срчаног застоја износи 38 на 100.000 становника^{2,3}. Прогноза ових пацијената је и даље лоша, што потврђују и подаци о стопи преживљавања која, када се говори о хоспиталном отпусту пацијената, не премашује 11%^{4,5}.

Сматра се да су успешна иницијална кардиопулмонална ресусцитација (CPR) и повратак спонтане циркулације (ROSC) први кораци ка циљу потпуног опоравка пацијената, након срчаног застоја. Термин „post cardiac arrest syndrome“ је повезан са патофизиолошким процесима који настају након исхемије целог организма, настале током срчаног застоја, и реперфузионог одговора након успешне ресусцитације⁶. Третман пацијената у пост-ресусцитационом периоду је изузетно значајан и утиче како на дугорочни неуролошки исход, тако и на целокупан исход преживљавања све до отпуста пацијента из болнице^{7,8}.

Крајњи циљ CPR је потпуна реанимација пацијената у стање које је претходило срчаном застоју (у пре-арестни статус). Истраживања у области CPR теже ка проналажењу могућности побољшања како краткорочног (ROSC), тако и дугорочног процента преживљавања пацијента, до отпуста из болнице. Мноштво тога што се данас зна и што је учињено у области кардиопулмоналне ресусцитације се базира на експерименталним

истраживањима многих компоненти срчаног застоја и његовог третмана⁹. Хипотезе које се односе на механизме повреда узроковане срчаним застојем и третмани за побољшање ROSC-а, церебрални перфузиони притисак, пост-кардијак арестна дисфункција миокарда и неуролошки исход након примене мера кардиопулмоналне ресусцитације, као и ”коктели” лекова; морају најпре бити тестирани на преклиничким моделима ове болести након чега следи и њихово клиничка евалуација.

Као иницијални експериментални ритам у срчаном застоју изабрана је вентрикуларна фибрилација (VF) с обзиром на чињеницу да је управо ова аритмија најчешћа иницијално летална, а уједно је и у највећој мери заступљена код пацијената са срчаним застојем. Збирни подаци индикују да се иницијална анализа срчаног ритма проналази у 25% до 65% ванболничких пацијената са срчаним застојем који имају VF у периоду колапса¹⁰⁻¹³. Процењује се да је морталитет пацијената, који су хоспитализовани након ванболничког срчаног застоја и који су имали иницијални ритам вентрикуларе фибрилације, висок (54%)¹⁴. Најзад, свиње као експериментални животињски модели се бирају из неколико разлога: (1) употреба свиња у истраживањима срчаног застоја је у изузетном порасту и има предност у односу на остале животиње (пацове, псе и сл.); (2) анатомски посматрано, грудни кош свиње има више сличности са људским, и срце свиње има мање колатералне циркулације за разлику од других животиња. Људско и свињско срце такође су веома слични, када су метаболизам и кардиоваскуларна функција у питању; (3) електрофизиологија срца, централна хемодинамика и орган-специфични крвоток свиње у одговору на кардиопулмоналну ресусцитацију, укључујући и фармакологију изгледа, слична је људском те може дозволити адекватне пре-клиничке студије везане за технике и интервенције које се примењују у току кардиопулмоналне ресусцитације; (4)

величина свиње допушта мерења централог хемодинамичког параметра, као што је кардијак оутпут и орган-специфичог хемодинамског параметра, као што је регионални проток крви. Ово је од посебног значаја у пост-ресусцитационој фази, у којој се на нивоу интензивне неге (која је слична људској) пружа могућност дужег периода испитивања у односу на неуролошки исход и патохистологију, као и у односу на краће варијабле као што је функција миокарда⁹.

Глукагон, полипептидни хормон који секретују и луче алфа ћелије Лангерхансових острваца, се уобичајено примењује у корекцији хипогликемије, али он, такође, има и разна екстрахепатичка деловања¹⁴⁻¹⁸. Интересантно је да може да генерише стварање цикличног аденозин-монофосфата (сАМФ) унутар миокарда и тако произведе позитивне инотропне и хронотропне ефекте. Глукагон се широко примењује у терапији предозирања бета-блокаторима, а такође постоје и докази о његовим корисним ефектима у случају предозирања верапамилом и имипрамином. Такође, глукагон је био коришћен као додатна терапија код стања шока и престанка рада срца, али се показао као инфериорнији у односу на катехоламин¹⁹. С друге стране, интересантна је потенцијална индикација за примену глукагона у третирању пост-каунтершок асистолије, која настаје након дефибрилације шокабилних ритмова срчаног застоја²⁰.

Још давних шездесетих година, неколико клиничких студија је доказало позитивне инотропне ефекте глукагона код здравих појединаца, као и код пацијената са различитим степеном кардилошких обољења¹⁶. Murtagh и сарадници су, 1970. године, након интравенске инјекције окарактерисали хемодинамске ефекте појединачних доза глукагона као промптне и драматичне¹⁷, док у истој декади, три друге студије говоре о томе да је

глукагон узроковао пораст срчаног аутпута, ударног волумена, фреквенце срца и систолног индекса у пацијената са акутном и хроничном слабости срца¹⁸⁻²⁰.

1.1 Епидемиологија срчаног застоја

Исхемијска болест срца је веодећи узрок смрти у свету²¹. У Европи, кардиоваскуларна обољења броје око 40% укупне смртности код становништва млађих од 75 година²². Изненадни срчани застој је одговоран за више од 60% смртних случајева код одраслих због коронарне болести срца²³. Збирни подаци из 37 заједница у Европи указују на годишњу инциденцу ванболничког срчаног застоја (за све ритмове) третираног од стране хитне помоћи од 38 на 100.000 становника²⁴. Базирано на овим подацима, годишња инциденца срчаног застоја по типу VF, третираног од стране хитне помоћи, износи 17 на 100.000 становника, са преживљавањем до предавања пацијента у болници од 10,7% за све ритмове и 21,2% за срчани застој по типу VF. Најновији подаци указују да у просеку хоспитални отпуст, након срчаног застоја било код типа ритма третираног од стране хитне медицинске помоћи, преживи 8,4% , односно 22% пацијената у случају ритма по типу VF²⁵. Међутим, мало је доказа о порасту дугорочног преживљавања срчаног застоја^{26,27}.

Код иницијалне анализе срчаног ритма, око 25–30% жртава ванболничког срчаног застоја има VF, са тенденцијом опадања у последњих 20 година²⁸⁻³². Чини се, да је знатно више жртава приликом колапса има VF или рапидну ветрикуларну тахикардију (VT). Међутим, код првог бележеног електрокардиограмског записа (ЕКГ), од стране хитне медицинске помоћу, ритам се погоршао и променио у асистолију^{33,34}. У ситуацијама где је ритам бележен непосредно након колапса, већином код случајева употребе АЕД уређаја

на месту задеса, пропорција пацијената са VF достиже 59% до 65%^{35,36}. Регистрована инциденца хоспиталног срчаног застоја је више променљива, али се креће у интервалу 1 до 5 на 1.000 пријема³⁷. Свежи подаци Националног регистра Америчког Удружења за кардиопулмоналну ресусцијацију „Срце“ говоре о преживљавању болничког отпуста, након болничког срчаног застоја, од 17,6% (за све ритмове). Иницијални ритам је VF или VT без пулса у 25% случајева, од којих 37% преживи до изласка из болнице, док након ритмова електричне активности без пулса (PEA) или асистолије 11,5% пацијената преживи до болничког отпуста³⁸⁻⁴⁰.

1.2 Ланац преживљавања

Поступци који повезују жртве срчаног застоја са преживљавањем су познати као међусобно повезане карике, под заједничким именом - Ланац преживљавања (Слика 1). Прва карика овог ланца упућује на важност препознавања ризика од срчаног застоја и благовремено пружање помоћи, у циљу раног третмана и његове превенције. Централне карике ланца осликавају интеграцију CPR и дефибрилације, као фундаменталне компоненте у циљу повратка особе у живот. Неодложна CPR може удвостручити или чак утростручити стопу преживљавања ванболничког срчаног застоја по типу VF⁴¹⁻⁴⁴. Примена CPR, само са компресијама грудног коша, показала се као бољи избор него њено непримењивање^{45,46}. Након ванболничког срчаног застоја по типу VF, CPR и дебрилација, унутар првих 3 до 5 минута од колапса, дају висок проценат преживљавања, од 49 до 75%^{47,54}. Сваки минут одлагања дефибрилације, смањује могућност преживљавања особе за 10 до 12%^{41,55}.



Слика 1. Ланац преживљавања⁴¹

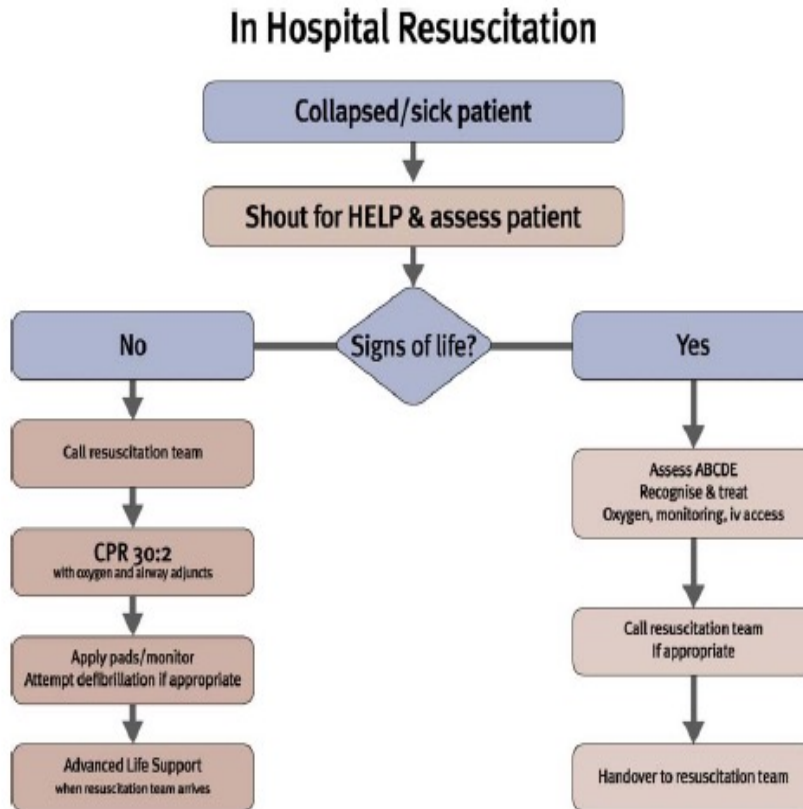
Последња карика у ланцу преживљавања указује на пост-ресусцитациону негу која се фокусира на очувању функција виталних органа, првенствено мозга и срца. У болничким условима, рано препознавање витално угрожене особе и активација тимова у циљу брзе интервенције је широко имплементирана и добро функционишућа процедура⁵⁶. Током последњих неколико година, значај третмана у постзастојној фази (четврта карика ланца преживљавања) све је већи⁵⁷. Разлике у постзастојном третману, унутарболничког карактера, могу довести до различитих исхода срчаног застоја⁵⁸⁻⁶⁴.

1.3 Болничка ресусцитација

Након болничког срчаног застоја, разлика између основне и више животне подршке јесте произвољна – у пракси процес ресусцитације има свој ток, континуитет и базиран је на здравом разуму. Јавност очекује да клиничари могу спровести кардиопулмоналну ресусцитацију. За све болничке срчане застоје, треба омогућити непосредно препознавање срчаног застоја и позивање помоћи стандардним телефонским бројем, започети мере

кардиопулмоналне ресусцитације користећи помагала за обезбеђивање дисајног пута уколико је то индиковано, покушати (код одговарајућих ритмова) дефибрирање што пре, а свакако унутар прва три минута. Сви простори на клиници морају имати непосредан приступ опреми за ресусцитацију укључујући и лекове како би се она брзо спровела. У идеалним условима, опрема за кардиопулмоналну ресусцитацију (укључујући и дефибрилатор), дијапазон остале опреме и лекова би требала бити стандардизована на територији читаве болничке установе^{65,66} уз јасну стратегију за препознавање пацијената са ризиком од појаве срчаног застоја. Алгоритам за иницијално збрињавање болничког срчаног застоја је приказан на Слици 2.

Током болничке кардиопулмоналне ресусцитације, одмах се започиње спољна масажа срца, где компресије морају бити висококвалитетне, уз минималне интерупције приликом стицања дефибрилатпра и постављања електрода и уз адекватно обезбеђивање дисајног пута.



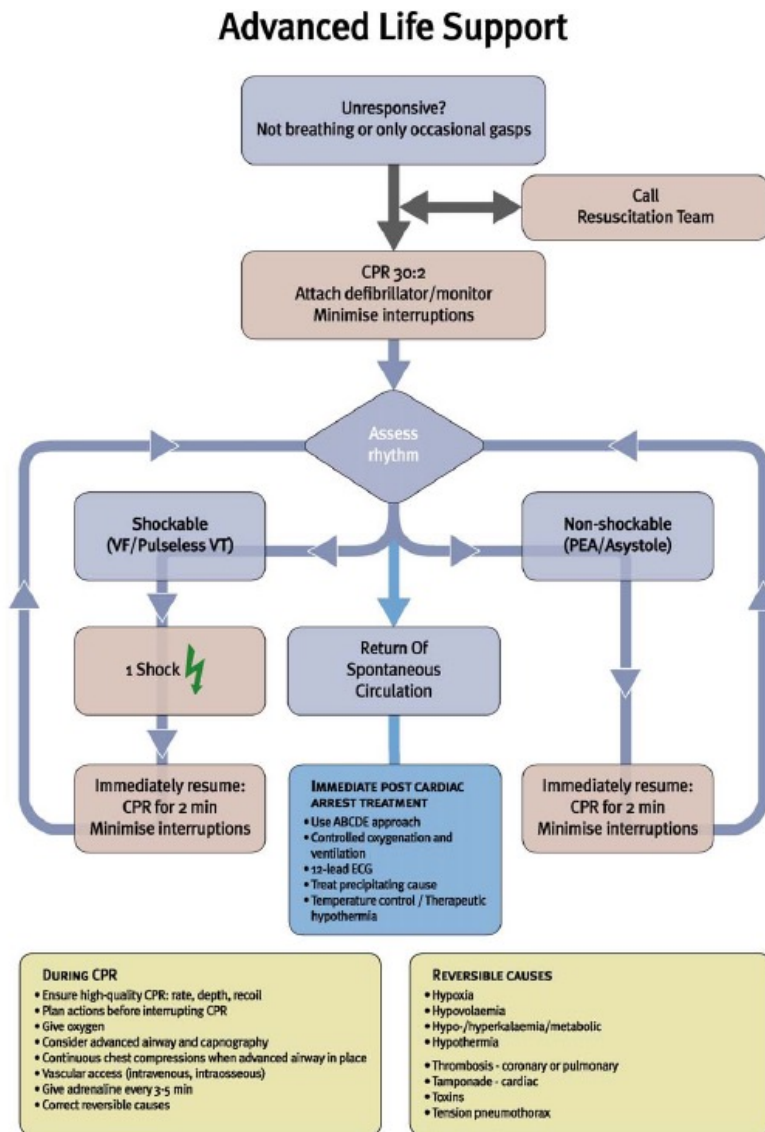
Слика 2. Алгоритам инцијалног збрињавања интрахоспиталног срчаног застоја⁴¹

Оног тренутка када је дисајни пут пацијента трајно обезбеђен супраглотичним средством односно ендотрахелним тубусом, компресије грудног коша се спроводе континуирано, без прекида (сем код дефибрилације или провере пулса, када је то индиковано) са фреквенцом од најмање 100/min, уз вентилацију плућа са отприлике 10 удисаја/min избегавајући хипервентилацију (како ексцесивну фреквенцу тако и тидални волумен) чиме се може погоршати исход.

Када стигне дефибрилатор и уколико су самолепљиве електроде доступне, оне се постављају, без прекида компресија грудног коша што омогућава брзу процену срчаног ритма у поређењу са постављањем ЕКГ електрода⁶⁷. Након тога, срчани ритам се може пратити и процењивати уз минималне интерупције. Уколико је ритам VF/VT без пулса,

дефибрилатор се пуни уз континуиране компресије грудног коша. Када се дефибрилатор напуни, прекидају се компресије водећи рачуна о свим неопходним мерама безбедности, те се шок испоручује. Наставити са компресијама непосредно по испоруци шока.

Ресусцитација се наставља до пристизања ресусцитационог тима, односно до постизања знакова живота пацијента, следећи говорна упутства (Слика 3).



Слика 3. Универзални алгоритам више животне подршке⁴¹

1.4 Универзални алгоритам више животне подршке

Иако је универзални алгоритам више животне подршке (ALS) примењив у свим облицима срчаног застоја, додатне интервенције могу бити индиковане код срчаног застоја узрокованог специјалним околностима⁶⁸. Интервенције које непобитно доприносе побољшању преживљавања након срчаног застоја су брзе и ефективне мере BLS-а, непрекидне, висококвалитетне компресије грудног коша и рана дефибрилација за шокабилне ритмове (VF/VT). Употреба адреналина је показала повећање ROSC-а, али ниједан лек који се примењује у ресусцитацији, односно у напредне мере обезбеђивања дисајног пута, не указује на повећање процента преживљавања до предаје пацијента у болницу, након срчаног застоја⁶⁴⁻⁷².

1.4.1 Шокабилни ритмови

Први мониторисани ритам VF/VT се бележи у отприлике 25% срчаних застоја, подједнако и у ванболничким и болничким условима⁷³. Када се потврди VF/VT, дефибрилатор се почне пунити док се компресије и даље раде. Када је дефибрилатор напуњен и спреман за испоруку шока, компресије се прекидају, и уз брзу проверу безбедности свих присутних један шок се испоручује (360-Ј монофазично или 150–200 Ј бифазично). Пауза између престанка компресија грудног коша и испоруке шока (пре-

шокна пауза) мора бити минимална; иако 5–10 секунди одлагања већ редукује шансе да испоручен шок буде успешан^{73,74}.

Без провере ритма или палпације пулса, CPR (CV однос 30:2) се мора наставити одмах по испоруци шока, при чему се циклус започиње са компресијама. Иако је покушај дефибрилације успешан у смислу повратка перфузорног ритма, то изискује време док се не успостави одговарајућа пост-шокна циркулација и веома је ретка појава пилпљивог пулса, непосредно након дефибрилације^{75,76}. Одлагање у смислу покушаја палпације пулса ће проузроковати даље компромитовање миокарда, уколико перфузорни ритам није постигнут⁷⁷.

Ако ROSC није постигнут ни трећим шоком, адреналин ће побољшати крвоток кроз миокард и може повећати шансе успешне дефибрилације код следећег шока. У експерименталним студијама на животињама, пик плазма концентрације адреналина се појављује око 90 s након перифералне апликације⁷⁸. Уколико се постигне ROSC након трећег шока, могуће је да болус доза адреналина проузрокује тахикардију и хипертензију преципитирајући рекуренцију VF иако је познато да је под придодатим условима плазма концентрација адреналина висока непосредно након ROSC-а⁷⁹, додатни штетни ефекти проузроковани егзогеним адреналином нису истраживани. Употреба таласне капнографије може омогућити детекцију ROSC-а, без паузирања компресија грудног коша и може бити одговарајући избор избегавања болус дозе адреналина по успостављању ROSC-а. Две проспективне клиничке студије доказале су сигнификантан пораст енд-тидалног CO₂ код појаве повратка спонтане циркулације^{80,81}.

1.5 Лекови који се користе код срчаног застоја

Свега неколико лекова је индиковано током непосредног збрињавања срчаног застоја, уз веома лимитиране научне доказе који би подржали њихову примену. Докази који се односе на оптимално време и редослед давања лекова, као и оптимална доза су ограничени. Постоје три групе лекова које се сматрају релевантним у збрињавању срчаног застоја: вазопресори, антиаритмици и други лекови⁵⁶.

1.5.1 Вазопресори

Упркос широкој употреби адреналина и повећаној примени вазпресора у појединим земљама, не постоји плацебо контролисаних студија које указују да рутинска употреба било ког вазопресора током срчаног застоја повећава стопу преживљавања до хоспиталне предаје пацијента, иако су документовани позитивитети у смислу краткорочног преживљавања. Примарни циљ CPR је поновно успостављање крвотока кроз виталне органе до повратка спонтане циркулације. Упркос мањку података везаних за срчани застој, употреба вазопресора и даље остаје препорука у смислу повећања церебралне и коронарне перфузије током CPR⁵⁶.

1.5.1.1 Адреналин

Адреналин је примарни симпатикомиметик за збрињавање срчаног застоја уназад 40 година. Његови алфа-адренергички, вазоконстриктивни ефекти проузрокују системску вазоконстрикцију, која доводи до повећања коронарног и церебралног перфузионог притиска. Бета-адренергичка дејства адреналина (инотропно и хронотропно дејство) може повећати коронарни и церебрални крвоток, али истовремено повећава и потребе миокарда за кисеоником, узрокујући ектопичне вентрикуларне аритмије (поготово када је миокард ацидотичан), краткотрајне хипоксемије (због пулмоналног атриовентрикуларног шанта), компромитује микроциркулацију и погоршава пост-кардијак арестну дисфункцију миокарда. Ови потенцијално штетни бета-ефекти адреналина довели су до усмеравања истраживања ка алтернативним вазопресорима. Вазопресин је природни антидиуретички хормон који је у високим дозама моћан вазоконстриктор и који делује преко стимулације V1 рецептора глатке мускулатуре. Истраживања су доказала да нема разлике у односу на исход у смислу ROSC-а, преживљавања пацијента до пријема у болницу, односно неуролошког исхода³⁶. Не постоје алтернативни вазопресори који могу дати бенефит преживљавања током CPR, у односу на адреналин⁵⁶.

Упркос мањку података везаних за пораст дугорочног преживљавања, адреналин јесте стандардни вазопресор у третману срчаног застоја. Тренутно не постоје научни докази за подржавање или одбацивање употребе било ког вазопресора као алтернативног, у односу на примену адреналина у срчаном застоју било које етиологије, у смислу

побољшања преживљавања или неуролошког исхода. Тренутна пракса и даље подржава адреналин као примарни вазопресор за третман срчаног застоја свих ритмова.

Адреналин је први лек који је коришћен у срчаном застоју било које етиологије: укључен је у ALS алгоритам за примену на сваких 3-5 минута CPR (наизменични циклуси). Током срчаног застоја, иницијална IV/IO доза адреналина је 1mg. Не постоје студије које указују на бенефит употребе већих доза адреналина код пацијената са рефракторним срчаним застојем. По успостављеном перфузионом ритму, уколико је и даље неопходна примена адреналина, дозе морају бити веома пажљиво титриране како би се остварио одговарајући тј. жељени крвни притисак. Интравенске дозе од 50µg су углавном довољне и код екстремно хипотензивних пацијената. Адреналин се мора користити уз додатни опрез код срчаних застоја где постоји сумња на злоупотребу кокаина или других симпатикомиметичких лекова. Адреналин је начешће на располагању у два облика разблажења: 1:10.000 (10 ml овог раствора садржи 1mg адреналина) или 1:1.000 (1 ml овог раствора садржи 1mg адреналина).

Адреналин јесте неселективни агонист алфа 1 и 2 - адренергичких рецептора и бета 1 и 2 - адренергичких рецептора. Његови позитивни ефекти су посредовани алфа - адренергичким рецепторима који узрокују артеријску и артериоларну вазоконстрикцију у кожи, мукози и бубрезима, праћену вазоконстрикцијом вена. Чак шта више, адреналин прокреће и превенира артеријски колапс који се појављује током срчаног застоја и CPR⁸². С тога се са адреналином крвоток преусмерава са периферне на централну циркулацију, штитећи виталне органе од исхемије путем редистрибуције волумена. Ово дејство директно повећава церебрални перфузиони притисак. Због чињенице да катехоламини не

пролазе крвно-моздану баријеру, церебрални перфузиони притисак се индиректно повећава, као резултат редистрибуције волумена. Напредак, у смислу снабдевања миокарда крвотоком, штити миокард од исхемијског оштећења и смањује потребе дефирбилационих енергија. Донедавно се мислило да у миокарду не постоје алфа 2 - адренергички рецептори. Међутим, најновија истраживања подржавају концепт да су оба алфа (1 и 2) адренергичка рецептора присутна у коронарној циркулацији са преминацијом алфа 2 - адренергичких рецепторима у коронарним артериолама⁸³. Такође, адреналин узрокује и екстензивну вазоконстрикцију, не правећи при том разлику између миокардних и периферних крвних судова. С друге стране, бета 1 дејство адреналина даје вазодилатацију и активира бета 1 - адренергичке рецепторе у срцу која посредују у испољавању позитивног инотропног и хронотропног ефекта. На овај начин, адреналин побољшава контрактилност миокарда, иако се појављује и повећана потреба миокарда за кисеоником у већ ионако хипоксемичном миокарду⁸⁴. Активација бета 2 - адренергичких рецептора узрокује вазодилатацију скелетних мишића као и бронходилатацију.

И у данашње време, адреналин је препоручен као вазопресорни агенс од стране Интернационалног Комитета за усаглашавање ресусцитације као и Европског Ресусцитационог Савета и Америчке Организације „Срце“. С друге стране, појавили су се нови докази о исходу преживљавања, а који нису везани за употребу адреналина⁸⁵. Из већ поменутих разлога, велики проценат тренутних истраживања везаних за CPR фокусирани су на примену вазопресора, причему се истражују механизми деловања различитих агенаса, могућих комбинација лекова и одговарајућа временска апликација за администрацију лекова током CPR . Препорука је да уколико VF перзистира након два

шока, треба дати ефинефрин и понављати га на сваких 3-5 минута током трајања срчаног застоја⁵⁶. Релативно кратак интервал између понављаних доза је диктиран краткотрајним дејством адреналина (око 5 минута)⁸⁶.

Дистрибуција адреналина кроз циркулаторни систем постиже се компресијама грудног коша. Препоручена доза адреналина је 0.014 mg/kg телесне тежине (1 mg за одрасле особе тешке око 70kg) на свака 3 до 5 минута током застоја срца. Претходних година, истраживања су била оријентисана ка одговарајућој дози адреналина. Иако тачна доза до данас није утврђена, постало је евидентно да високе дозе овог лека (до 0.2 mg/kg телесне тежине) могу утицати на пораст церебралног перфузионог притиска и да нису од користи за дугорочно преживљавање и неуролошки исход. Високе дозе адреналина (5-7 mg) могу да повећавају стопу интрахоспиталог морталитета, док су кумулативне дозе (4 mg) независтан предиктор негативног неуролошког исхода⁸³.

Током срчаног застоја људско тело се налази у јакој ацидозе. Због чињенице да адреналин није резистентан на ефекте ацидозе, његова учинковитост може бити редукована, узрокујући лажну потребу за поновљеним дозама што ће довести до кумулативне дозе која је већ, и сама по себи, предиктор негативног неуролошког исхода. Вредности катехоламина су током VF екстремно повишене, те су аденергички рецептори већ свакако максимално стимулирани и пре администрације вазопресора⁸⁷.

У циљу деловања било ког лека током срчаног застоја, једноставно давање инјекције је недовољно, јер циркулисање и дистрибуција лекова апсолутно зависе од крвног протока. Брзо прекинуте или неадекватне компресије грудног коша значајно ограничавају циркулисање сваког агенса, тако да директно утичу и на ефикасност. Најновија научна литература ову чињеницу повезује за квалитетом компресија грудног

коша, јер оптималне мере CPR подједнако у пре- и хоспиталним условима нису присутне као правило у отприлике 60% случајева, али фреквенца компресија јесте субоптимална. Често се компресије грудног коша примењују у свега 50% трајања CPR; оне су недовољно дубоке и у чак 60% случајева се не постиже адекватна дубина. Покушаји вентилације трају предуго јер одузимају до 50% свеукупног трајања времена CPR чиме се поништава перфузија миокарда и мозданог ткива. На даље, под експерименталним симулационим условима клиничког CPR, установљено је да администрација адреналина није утицала на хемодинамски бољитак, у поређењу са ситуацијама када се давао под оптималним условима.

Само давање адреналина је предвиђено током циркулаторне фазе срчаног застоја, а, судећи по клиничким подацима, ово се скоро никада не дешава. Заправо, различита клиничка испитивања говоре о средњим временима за давање првог лека, и то у интервалу од 15 до више од 21. минута, након срчаног застоја. Ако се и спроведе оптимална CPR и тиме се циркулаторна фаза продужи на 17 минута, лекови се ипак, у већини ових опсервационих клиничких студија, не администрирају у овом периоду. На даље, ови интервали не укључују време које је протекло између појаве срчаног застоја и контактирања диспечера хитне помоћи. У најбољем случају, када је срчани застој осведочен, овај временски интервал се процењује на 1 до 4 минута. Међутим, уколико срчани застој нема очевидаца, време контактирања диспечера хитне помоћи је следствено далеко дуже. Када на све наведено дода време контактирања диспечера и време администрације лека, лако се израчуна да се адреналин даје већ у метаболичкој фази, где су могућности успешне ресусцитације минималне.

Неселективна активација алфа и бета - адренергичких рецептора адреналином може резултирати како вазоконстрикцију (алфа рецептори), тако и вазодилатацију (бета - рецептори). Иако се у стању срчаног застоја ослобађа огромна количина ендогеног адреналина, уз додатно егзогено давање појављује се изражена вазоконстрикција, и то коронарна вазоконстрикција која ће додатно погоршати снабдевеност миокарда крвотоком⁸⁸. Ови вазоконстриктивни ефекти доводе до повећане потребе ткива за кисеоником у већ оштећеном миокарду. Ову ситуацију даље отежава активација срчаних бета 1 - адренергичких рецептора, који посредују у позитивним инотропним и хронотропним ефектима, повећавајући на овај начин још више потребу миокарда за кисеоником и погоршавајући постојећу исхемију. Додатно, адреналин делујући на повећање потребе миокарда за кисеоник, доводи и до трошења аденозин-трифосфата миокарда. Трошење аденозин-трифосфата нарушава функцију Na^+K^+ -аденозин-трифосфатазе, што резултира пролонгирању трајања акционог потенцијала, и као консеквенца, утиче на синхрону реполаризацију миоцита, што резултира повећањем могућности појаве ектопичних вентрикуларних активности. Такође, адреналин повећава ниво лактата миокарда, које такође доприноси аритмогенези. Активација бета 2 - адренергичких рецептора доказано индукује хипокалијемију, што такође доводи до озбиљних аритмија. Сви ови ефекти повећавају могућност појаве рекурентне VF.

Треба свакако поменути да активација бета 1- адренергичких рецептора доводи до позитивног инотропног и хронотропног дејства, стимулацијом исцрпљених миоцита у смислу деполаризације, што може захтевати веће дефибрилационе енергије. Широко позната је и чињеница, да стимулација алфа 2 - адренергичких рецептора индукује агрегацију тромбоцита која доводи до активације каскаде згрушавања крви. Имајући у

виду да се срчани застој са VF често јавља након инфаркта миокарда, може бити контрадикторно давање агенса са протромботичним дејством, како би се сачувао живот пацијента. Чињеница да у већини случајева пацијенти са инфарктом миокарда примају тромболитичку терапију не може оправдати употребу вазопресора, чак и са умереним протромботским дејством.

Штетна дејства адреналина се не одражавају само на ROSC, већ и на само преживљавање, јер доводе до пост-ресусцитационих дисфункција миокарда. Резултати експерименталних и клиничких студија повезују давање адреналина (као независан фактор) са клиничким ентитетом и говоре у прилог томе да адреналин може допринети више генези ових поремаћаја, него сами реперфузиони поремећаји. Аритмије, понављане епизоде VF и ниска ејекциона фракција су аспекти ове поражавајуће појаве, која снижава проценат болничког отпуста (Табела 1)⁸⁴.

Табела 1. Нежељени ефекти адреналина у срчаном застоју са вентрикуларном фибрилацијом

-
1. Коронарна вазоконстрикција
 2. Повећана потрошња кисеоника у миокарду
 3. Повећање ектопичне вентрикуларне активности
 4. Дефекти плућне перфузионе вентилације
 5. Агрегација тромбоцита
 6. Оксидација катехоламина
 7. Дегранулација мастоцита
 8. Повећање озбиљности постреституционог оштећења миокарда
-

1.5.2 Антиаритмици

Као што је случај са вазопресорима, докази о корисности употребе антиаритмика у срчаном застоју су ограничени. Ниједан антиаритмик, дат током срчаног застоја, није показао повећан проценат преживљавања до болничког отпуста, иако амиодарон бележи повећан проценат преживљавања до болничког отпуста. Упркос недостатку података о дугорочном преживљавању, већина научних доказа говори у прилог давања антиаритмика за третман аритмија у срчаном застоју.

1.5.2.1 Амјодарон

Амјодарон је антиаритмик, стабилизатор мембране, који повећава трајање акционог потенцијала и рефракторни период преткомора и комора миокарда. Атриовентрикуларно спровођење је успорено, а слично је уочено и у акцесорним путевима спровођења. Он има благо негативно инотропно дејство и узрокује периферну вазодилатацију, кроз некомпетитивне алфа-блокинг ефекте. Хипотензија, која се јавља код интравенске примене амјодарона, повезана је са брзином давања и растварајућим агенсима (полисорбат и бензил алкохол), који узрокују отпуштање хистамина у већој мери, него што то ради сам лек⁸⁹. Употреба амјодарона раствореног у води је релативно безбедна, у смислу нежељених дејстава, и од скоро је одобрена за употребу у Сједињеним Америчким Државама^{90,91}.

Након три иницијална шока, амјодарон ће у шок-рефрактерним VF побољшати краткорочни исход преживљавања до болничког пријема, у поређењу са плацебом или у односу на примену лидокаина. Амјодарон ће, такође, побољшати реакцију на дефибрилацију како код људи, тако и код животиња са VF, или код хемодинамски нестабилних вентрикуларних тахикардија⁹⁰⁻⁹⁴. Не постоје научни докази о оптималном времену давања амјодарона, код примене стратегије једног шока. У клиничким студијама до данас, амјодарон се даје након најмање три испоручена шока, када перзистира VF/VT. Из горе наведених разлога, као и у недостатку других података, препоручена доза амјодарона је 300 mg, уколико VF/VT перзистира и након три шока.

Давање амјодарона је индиковано у рефракторној VF/VT, хемодинамски стабилној вентрикуларној тахикардији (VT) и код осталих резистентних тахиаритмија. Даје се иницијална интравенска доза од 300 mg амјодарона, раствореног у 5% раствору декстрозе (или другог, одговарајућег солвента) са волуменом од 20 ml, уколико VF/VT перзистира и после трећег шока. Даље дозе од по 150 mg се могу дати ако је VF/VT и даље присутна. Амјодарон може проузроковати тромбофлебитис, при апликацији у периферну вену, тако да се централна вена може користити као избор за давање лека.

Амјодарон се, парадоксално, може понашати и као аритмоген, нарочито у ситуацијама када се истовремено даје са лековима који продужују QT-интервал. Свакако, мања је вероватноћа ове проаритмогене појаве, него код осталих антиаритмика који се дају у сличним околностима. Главне нуспојаве амјодарона су свакако хипотензија и брадикардија, које се могу превенирати успореним давањем лека у инфузији, или се може титрирати давањем течности и/или инотропних лекова. Ове нуспојаве су повезане са пролонгираним оралним узимањем (абнормална функција тироидне жлезде, корнеални

микродепозити, периферна неуропатија, плућни и/или хепатични инфилтрати), али нису релеватне под акутним околностима.

1.5.2.2 Лидокаин

Све до скоријих година, лидокаин је био лек избора као антиаритмик. Компаративне студије са амиодароном су га смениле са овог места и овог тренутка лидокаин је препоручен у случајевима када је амиодарон контраиндикуван. Амјодарон би требао бити приступачан при сваком болничком застоју срца, као и у случајевима застоја срца у ван-болничким условима, када је присутна служба хитне помоћи. Лидокаин је мембрана стабилизирајући антиаритмик који делује путем повећања рефракторног периода миоцита, које доводи до смањења вентрикуларог аутоматичитета, док се са локалним анестетиком изазива супримирање вентрикуларне ектопије. Такође, лидокаин смањује активитет деполаризације, односно аритмогена ткива су у минималној интерференцији са електричном активношћу нормалног ткива. У овом смислу јесте ефикасан у сузбијању аритмијама са повезаном деполаризацијом (нпр. код исхемија, интоксикација дигиталисом), али је релативно неефикасан код аритмоја које се јављају у нормално поларизованим ћелијама (нпр. код атријалне фибрилације). Лидокаин повећава праг за VF. Токсична дејста лидокаина узрокују парестезију, ошамућеност, збуњеност и грчеве мишића коју могу прогредирати до појаве конвулзија. Генерално безбедном дозом се сматра до 3 mg/kg телесне тежине, у првих сат времена. Ако се појаве знаци интоксикације, одмах треба зауставити инфузију и збринути евентуалне нападе. Лидокаин депримира функцију миокарда, али свакако у мањем степену у односу на амјодарон. Ова

појава је обично пролазног карактера и може се успешно третирати интравенском надокнадом течности, односно применом вазопресора.

Употреба лидокаина је индикована у рефракторној VF/VT (када је амјодарон недоступан). Уколико не постоји могућност давања амјодарона, иницијална доза лидокаина је 100 mg (1–1.5mg/kg телесне тежине) код рефракторних VF или VT без пулса, на три шока. По потреби, може се дати додатни болус од 50 mg. Укупна доза би током првог сата давања требала бити до максималних 3mg/kg телесне тежине.

Лидокаин се метаболише у јетри и његово полувреме распадања ће се пролонгирати ако је редукован хепатички крвоток (нпр. болести јетре или код старих особа које имају смањен срчани аутпут). Током застоја срца, механизми нормалног клиренса не функционишу, те се висока плазма концентрација постиже једном дозом. Након 24 часа континуиране инфузије, плазма полуживот лека се сигнификантно повећава. Под овим околностима дозу треба смањити и редовно контролисати даљу индикацију, у смислу настављања терапије. Лидокаин је мање ефикасан у хипокалијемiji и хипомагнезијемiji, које се хитно морају кориговати.

1.5.2.3 Магнезијум

Магнезијум је важан саставни део многобројних ензимских система, нарочито оних који учествују у генерисању АТФ-а у мишићима. Има велику улогу у неурохемијским трансмисијама, где снижава ниво отпуштање ацетилхолина и редукује снезитивност моторних неурона. Магнезијум, такође, побољшава контрактилни одговор ошамућеног миокарда и ограничава величину инфаркта, за сада, под непотпуно разјашњеним дозама

(0.8–1.0 mmol/l). Хипомагнезијемја је често повезана са хипокалијемјом, што доприноси појави аритмија и повећава ризик од застоја срца. Хипомагнезијемја повећава прихватање дигоксина од стране миокарда и смањује ћелијску активност Na^+K^+ -АТР-азе. Пацијенти са хипомагнезијемјом, хипокалијемјом, или са оба поремећаја могу се интоксигирати и са терапијским дозама дигиталиса. Недостатак магнезијума је чест поремећај код хоспитализованих пацијената, и често коегзистира са другим поремећајима електролита, нарочито хипокалијемјом, хипофосфатемјом, хипонатријемјом и хипокалцемијом.

Иако су бенефити давања магнезијума познати и стања хипомагнезијемје се на време препознају, рутинско давање магнезијума у застоју срца није доказано. Студије у одраслих у пре- и интра-хоспитално условима нису успеле демонстрирати било које повећање процента ROSC-а, када је магнезијум рутински примењиван током CPR.

Давање магнезијум-сулфата је индиковано код вентрикуларних или суправентрикуларних тахикардија, које су повезане са хипомагнезијемјом. Иницијална интравенска доза је 2 g (4 ml (8 mmol)) од 50% магнезијум-сулфата) у периферну вену, током 1–2 минута и може бити поновљена након 10–15 минута. Припрема раствора магнезијума-сулфата се разликује по европским земљама.

Пацијенти са хипокалијемјом често имају и хипомагнезијемју. Ако се појави тахиаритмија, давање интравенског магнезијума представља безбедан и ефикасан третман. Улога магнезијума код акутног инфаркта миокарда је и даље нејасна. Магнезијум се излучује путем бубрега, али нуспојаве повезане са хипермагнезијемјом су ретке, чак и код бубрежне инсуфицијенције. Магнезијум инхибира контраховање глатких мишића,

чиме узрокује вазодилатацију и дозно-зависну хипотензију, која је углавном пролазног карактера, и добро реагује на интравенску надокнаду течности и вазопресоре.

1.5.3 Остали лекови

Не постоје докази о томе да рутинско давање других лекова (атропин, прокаинамид, бретилијум, калцијум и хормонски препарати) током застоја срца, утиче на пораст процента преживљавања до пријема у болници. Препоруке за употребу ових лекова су базиране на ограниченим клиничким студијама, разумевању фармакодинамичких својстава лекова и патофизиолошком механизму застоја срца.

1.5.3.1 Атропин

Атропин има антагонизирајуће дејство на парасимпатичке неуротрансмитере ацетилхолина у мускаринским рецепторима, чиме блокира ефекте вагусног нерва, у синоатријалном (SA) и атриовентрикуларном (AV) чвору, повећава синус аутоматизам и олакшава спровођење кроз AV чвор. Нуспојаве зависе од примењене дозе атропина (замагљен вид, сувоћа уста и ретенција мокраће) и нису релевантне током застоја срца. Акутна конфизна стања се могу јавити након интравенске примене, нарочито код старијих особа. Након застоја срца, дилатиране зенице не треба приписивати искључиво атропину. Асиситолија током кардијак ареста углавном се чешће јавља као последица примарне патологије миокарда, него услед екцесивног вагалног тонуса. Не постоје научни докази да рутинска употреба атропина повољно утиче на третман асистолије или електричне

активности без пулса. Неколико новијих студија није успело доказати било какав бенефит давања атропина ни код ванболничких, ни код болничких застоја срца⁹⁵⁻¹⁰¹; те његово рутинско давање код асистолије или РЕА ритмова није више препоручено. Атропин је индикован у случајевима синусних, атријалних или нодалних брадикардија, у случајевима хемодинамске нестабилности пацијента.

1.5.3.2 Калцијум

Калцијум игра виталну улогу у ћелијским механизмима контракције миокарда. Не постоје јасни докази о добробитном дејству калцијума код већине срчаних застоја, а поједине студије сугеришу и на могуће штетне ефекте његове рутинске примене, при застоју срца свих типова ритма. Високе плазма-концентрације, постигнуте након интравенског давања, могу бити штетне по исхемични миокард и погоршати церебрални опоравак. Давање калцијума код застоја срца једино може бити индиковано у следећим случајевима: (1) електрична активност без пулса узрокована хиперкалијемijом, (2) електрична активност без пулса узрокована хипокалцемијом, или (3) код прекомерних доза бета-блокаторима калцијумских канала. Иницијална доза је 10 ml 10%-калцијум хлорида (6.8mmol) која се може поновити, по потреби. Калцијум може успорити срчану фреквенцу и преципитирати аритмије, а у случају застоја срца калцијум се може дати рапидно, интравенским путем. Уколико постоји спонтана циркулација, апликација мора бити спора. Растворе калцијума и натријум бикарбоната никада не треба давати симултано, кроз исти пут апликације.

1.5.3.3 Пуфери

Срчани застој узрокује комбиновану респираторну и метаболичку ацидозу јер плућна размена гасова престаје, чиме ћелијски метаболизам прелази на анаеробни. Најбољи третман ацидемије код застоја срца јесу компресије грудног коша, уз поједине повољне ефекте који се постижу вентилацијом. Током застоја срца, вредности артеријских гасова могу дати погрешан утисак и, у малом броју случајева, повезани су са ацидо-базним статусом ткива. Дакле, анализа централне венске крви може дати бољи увид и процену ткивног рН. Бикарбонати узрокују стварање угљен диоксида који рапидно дифундира у ћелије, што доводи до егзацербације интрацелуларне ацидозе, што узрокује негативан инотропни ефекат у исхемичном миокарду, продукује огроман осмотски активан прилив натријума у већ компромитовану циркулацију и мозак. То последично доводи до додатне инхибиције даље испоруке кисеоника у ткива.

Блага ацидемија даје вазодилатацију и повећава церебрални проток крви, због чега потпуна корекција рН артеријске крви теоретски може редуковати церебрални крвоток, у критичном периоду. Како се јони бикарбоната излучују у облику угљен диоксида преко плућа, вентилација се мора повећавати.

Неколико експерименталних и клиничких студија је истражило утицај давања пуфера током застоја срца. Клиничке студије које су користиле Tribonate® или натријум бикарбонат нису доказале никакву предност њихове употребе. У свега две студије је нађен клинички бенефит, које говоре о томе да службе хитних помоћи које користе натријум бикарбонат, раније и чешће, постижу значајно виши ROSC, болнички пријем и бољи дугорочни неуролошки исход. Експерименталне студије генерално су неубедљиве, али

свакако су показале бенефит давања натријум бикарбоната у третману кардиоваскуларног токситета (хипотензија, аритмије срца), узрокованог трицикличним антидепресивима и другим брзим блокаторима натријумских канала. Рутинско давање натријум бикарбоната током срчаног застоја и CPR, или након повратка спонтане циркулације није препоручено. Апликација натријум бикарбоната се разматра у случају по живот опасне хиперкалијемije, код застоја срца повезаног са хиперкалијемijом и код предозирања трицикличним антидепресивима.

Количина од 50 mmol/l (50 ml у 8,4% раствору) натријум бикарбоната се даје интравенски, са понављањем дозе у случају потребе за тим, али увек уз анализу ацидо-базног статуса (артеријска крви, централног венског узорка или коштанр сржи). Могућа је појава озбиљнијих ткивних оптерећења коју узрокује субкутана екстравазација концентрованог натријум бикарбоната. Раствор је некомпатабилан са солима калцијума јер узрокује таложење калцијум карбоната.

1.5.3.4 Фибринолитици

Формирање тромба је чест узрок застоја срца, најчешће због акутне исхемије миокарда коју прати оклузија коронарне артерије тромбом, али се понекад јавља и због померања венског тромба који узрокује плућну емболију. Примена фибринолитичких лекова у сузбијању тромба, у коронарној и плућној артерији, је предмет већег броја студија. У експериманталним студијама, фибринолитици су показали повољан ефекат у односу на церебрални проток крви током CPR, а и клиничке студије бележе мањи број аноксичних енцефалопатија, након фирбинолитичке терапије током CPR.

1.6 Пост-ресусцитационо лечење

Успешан ROSC је само први корак до потпуног опоравка након застоја срца. Комплексни патофизиолошки процеси који се јављају као последица генерализоване исхемије целог тела током срчаног застоја, као и пратећи реперфузиони одговор након успешне ресусцитације се дефинишу као пост-кардијак арестни синдром. Многи од ових пацијената ће захтевати подршку више органа, и третман који приме током овог пост-ресусцитационог периода ће значајно утицати на крајњи неуролошки исход. Фаза саме пост-ресусцитационе неге почиње оног тренутка када је постигнут ROSC, с тим да чим се пацијент стабилизује мора одмах бити пребачен у јединицу интензивне неге, ради континуираног мониторинга и даљег процеса лечења. 25–56% пацијената примљених у јединице интензивних нега након застоја срца ће преживети до отпуста из болнице, у зависности од система организације и квалитета збрињавања. Пацијенти који преживе до отпуста из болнице, у великој већини, имају добар неуролошки исход, иако се у одређеном проценту бележе извесна когнитивна оштећења.

1.6.1 Пост-кардијак арестни синдром

Пост-кардијак арест синдром се састоји од пост-кардијак арестног оштећења мозга, поста-кардијак арестне дисфункције миокарда, системског исхемијског/реперфузионог одговора и перзистентне преципитирајуће патологије. Тежина овог синдрома варира, у зависности од трајања и етиологије застоја срца. По правилу, не би требало да се јави

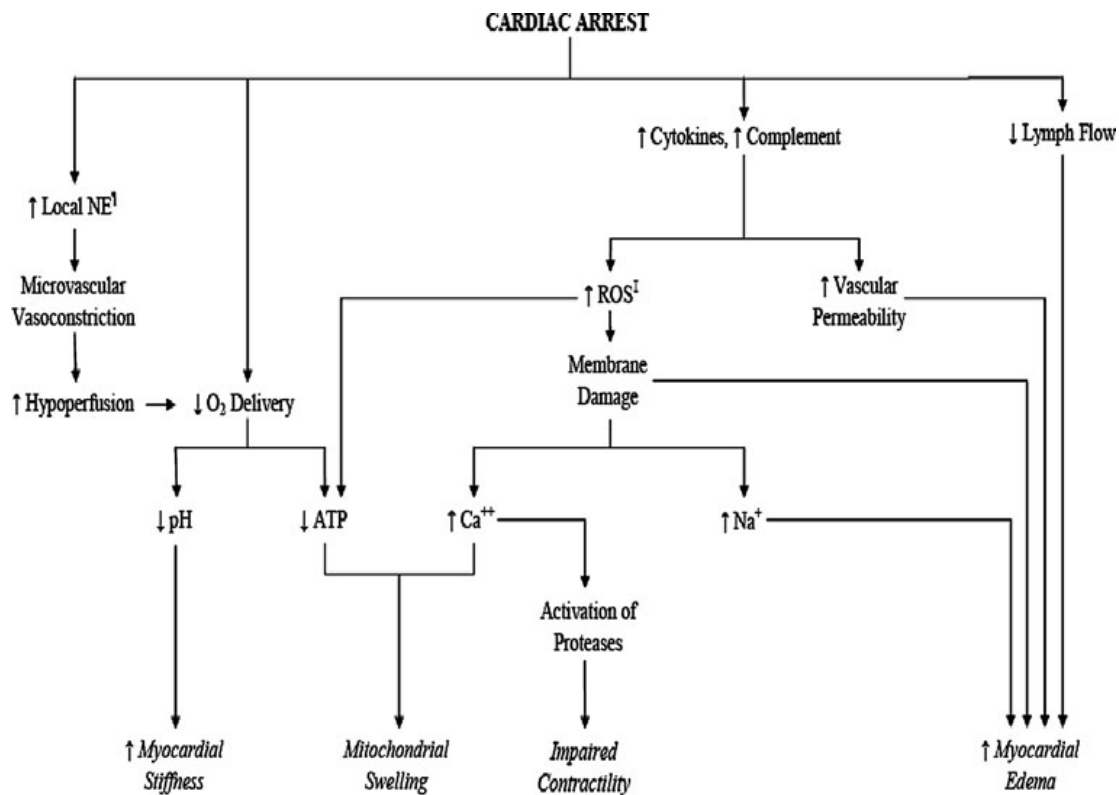
пост-кардијак арестни синдром уколико је застој срца био краткотрајног карактера. Пост-кардијак арестно оштећење мозга се може манифестовати као кома, конвулзије и миоклони грчеви, разни степени неурокогнитивне дисфункције или као мождана смрт. Најчешћи узрок смрти (23-68%) међу пацијентима који се након срчаног застоја смештају у јединице интензивне неге је мождано оштећење.. Пост-кардијак арестно оштећење мозга се погоршава микроциркулаторним поремећајима, погоршањем ауторегулације, хиперкарбијом, хипероксијом, пирексијом, хипергликемијом и конвулзијама. Дисфункција миокарда је честа након застоја срца, али је карактеристично да се она побољшава након 2-3 дана. Утицај исхемије/реперфузије током застоја срца на читаво тело активира имунолошке и коагулационе процесе који доприносе слабости мултиплих органа и повећавају ризик од инфекција, због чега се код пост-кардијак арестног синдрома често појављује сепса укључујући испрљивање интраваскуларног волумена и вазодилатацију.

1.6.2. Пост-ресусцитациона ошамућеност миокарда

Пост-ресусцитациона ошамућеност миокарда јесте механичка дисфункција која се јавља након ROSC и карактерише се недостатком или иреверзибилним оштећењем, уз скоро нормални коронарни проток¹⁰². Иако су ову појаву први пут пре 28 година описали Braunwald и Kloner¹⁰³, и први пут је код људи документовао Deantonio и сарадници¹⁰⁴, станинг миокарда је тек од недавно препознат као водећи узрок ране смрти, након успешне ресусцитације¹⁰². Упркос чињеници да су сазнања везана за станинг миокарда значајно напредовала током година, уз неколико хипотеза које су везане за објашњење

његове патофизиологије, међусобни односи између разлитих механизма су остали нејасни све до 2012. године, када су Chalkias и Xanthos дали најпрецизнији опис механизма ове појаве¹⁰⁵.

Застој срца карактерише нагли губитак ефективног крвотока. Хипотензија, индукована повлачењем барорефлекса са појачавањем мреже васкуларне резистенције је узрок оштећења антероградног и плућног протока крви које се наставља најмање 30–60 s секунди, након појаве застоја срца^{106,107}. Због активације симпатикуса, норадреналин и неуропептид Y, који су локализовани у нервним завршцима симпатикуса, се отпуштају. У експерименталним студијама, током исхемије нађено је да норадреналин пролонгира акциони потенцијал у Пуркињеовим влакнима чиме узрокује одсуство надражљивости¹⁰⁵. Системски и плућни крвоток се наставља све док градијент притисака између аорте и десне стране срца, као и између пулмоналне артерије и леве преткоморе не пропадну, у тој мери да резултирају рапидно повећање волумена десне коморе и екстра-перикардне компоненте пулмоналних вена. Када се артеријски и системски венски притисак изједначе, статички (средњи циркулаторни) притисак пуњења износи 6–12 mmHg¹⁰⁸. Након застоја срца, коронарни крвоток иницијално опада на нулу, те постаје ретроградан, да би на крају поновно пао на нулу¹⁰⁵. Коронарни перфузиони притисак остаје позитиван током ретроградног коронарног протока, јер је под утицајем не само разлике између аортног и притиска десне преткоморе, већ је и интракавиталног притиска леве коморе на коронарну микроцикулацију. Мора се истаћи да и оштећен коронарни крвоток умањује уклањање норадреналина из интерстицијалног простора. Екстензија ових акција резултира пролонгираном вазоконстрикцијом и појачаном хипоперфузијом миокарда. (Слика 4).



Слика 4. Патофизиолошка каскада пост-кардијак арестног станинга миокарда, током интервала срчаног застоја

Након губитка ритмичке контракције, миокардни лимфни проток скоро у потпуности нестаје¹⁰⁵. Микроваскуларни пермеабилитет расте, филтрациони степен превазилази лимфоток миокарда, те се течност нагомилава у интерстицијуму срца, што фаворизује настанак срчаног едема који шири интерстицијум миокарда и повећава дифузионо време, ионако смањеног, кисеоника¹⁰⁵. Као одговор на стрес, изазван глобалном исхемијом, тумор-некротис фактор (TNF) и интерлеукин 1б (IL 1b) се синтетишу и отпуштају, те се активира каскадна реакција и проинфламаторни анафилаксотоксини (C3a, C4a, C5a и C5b-9) који се отпуштају, дајући у полиморфонуклеарним леукоцитима (PMNs) хемотаксу и адхеренцију¹⁰⁹, ендотелијалну

транслокацију, изражену адхезију молекула P-селективне интрацелуларне адхезије молекула, повећан васкуларни пермеабилитет, активацију коагулација крви и смањење регионалног коронарног крвотока. Додатни атак терминалне мембране комплекса C5b-9 директно индукује ендотелијално и ћелијско оштећење, док се истовремено токсично реактивни радикали кисеоника и цитокини отпуштају из активираних полиморфонуклеарних леукоцита¹⁰⁵.

Активирани тромбоцити отпуштају 5-хидрокситриптамин (5-НТ) и друге вазоактивне супстанце које узрокују вазоконстрикцију. Контракtilни одговор је стимулисан повећањем изражености ефеката циклооксигезане 2 (COX-2) у одговору на хипоксију и исхемију, уз присуство 5-НТ и осталих цитокина, као и са повећањем оксидативног стреса. У међувремену, интрацелуларна ацидоза се развија у неколико секунди, након појаве срчаног застоја, као резултат недостатка кисеоника. Митохондријална оксидативна фосфорилација престаје и АТФ се испљује. Распадање креатин фосфата и АТФ-а повећава интрацелуларну концентрацију неорганских фосфата, која ће, у оваквом судејству са повишеним интрацелуларним рН, смањити сензитивност контракtilних протеина на Ca^{2+} . У условима оваквих, анаеробних, околности гликолиза се убрзава, а концентрација пирувата расте, уз стварање водоникових јона и лактата¹⁰⁵. Пируват не само да подупире цитозолну енергију, већ има и функцију антиоксиданта, те је, због оваквог метаболичког пута, цитозолна ацидоза редукован у раној фази исхемије, због инхибиције цитозолних ензима узроковане падом рН вредности.

Пролонгирана исхемија даље снижава интрацелуларни рН и повећава притисак у мировању и крутост миокарда. Оштећења масних киселина мембране фосфолипида доводи до прогресивног пораста пермеабилитета мембране и акутног поремећаја

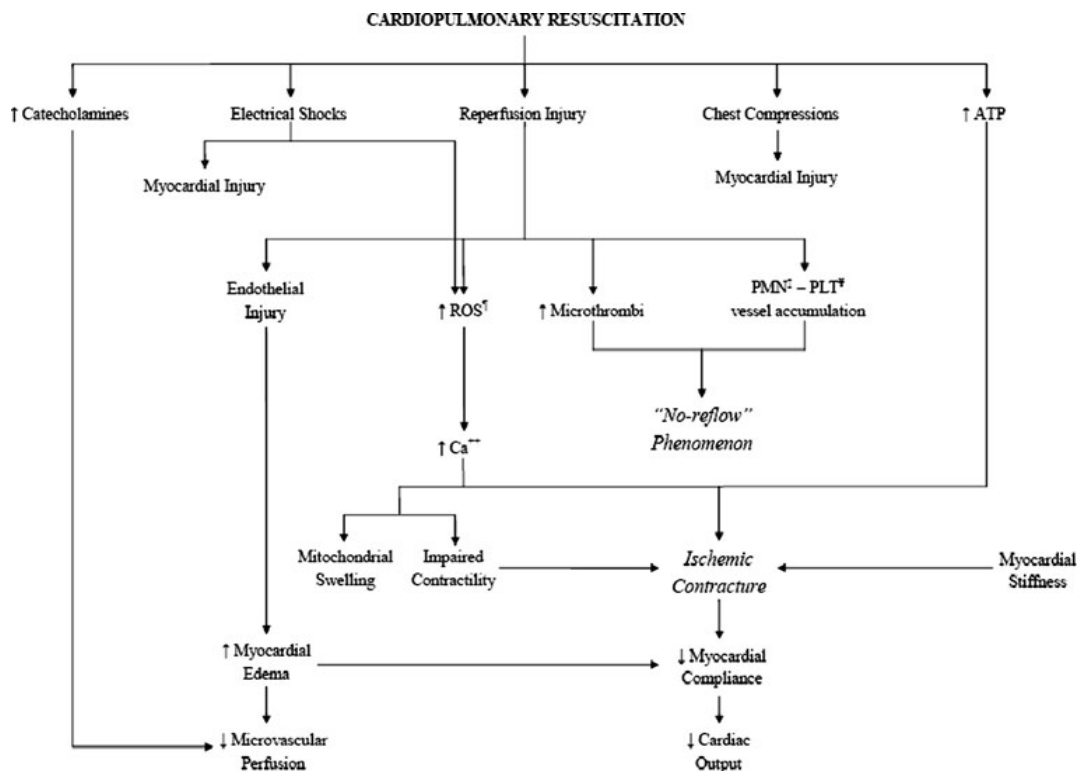
интрацелуларних електролита. Интрацелуларни K^+ и Mg^{2+} су исцрпљени, док концентрације Na^+ и Ca^{2+} расту. Уз значајно снижење АТФ-а, Na^+K^+ АТФ-аза се инхибирају, резултирајући даљим падом K^+ и повећањем Na^+ . Прилив Na^+ , Cl^- и воде доводи до бубрења ћелија. Због промена у сарколеми и саркоплазматичном ретикулуму, Ca^{2+} у цитозолу расте и активира различите протеазе и фосфолипазе. Активација протеаза узрокује алтерацију контрактилних протеина изазивајући трајно оштећење контрактилности, док активација фосфолипазе доводи до разградње фосфолипида^{110,111}. Уз то, прекомерни интрацелуларни Na^+ индукује улазак сарколемног Ca^{2+} кроз Na^+-Ca^{2+} размену, која ће у коњуункцији са трошењем АТФ-а и оксидативним стресом довести до огромне транзиционе поре кроз унутрашњу и спољашњу митохондријалну мембрану што доводи до бурења митохондрија. Такође, вода улази у митохондрије кроз митохондријални, АТФ-сензитивни K^+ канал који се отвара као одговор на прилив K^+ јона. Иницијално померање воде у митохондрије је део раног протективног одговора на исхемију, супротстављајући се појави скупљања матрикса који повећава интрамембрални простор и штетан је у респирацији. Коначно, оштећен механизам масних киселина митохондрија резултира акумулацијом слободних масних киселина, асул СоА дугог ланца и ацил-карнитина који се у судејству са продуктима распада фосфолипазе инкорпорирају у мембране оштећујући њихову функцију.

Започињањем мера CPR, директном компресијом комора, између стернума и кичменог стуба стварају градијенти притиска између леве коморе и аорте, као и између десне коморе и плућне артерије, што води ка истискивању крвотока из комора („теорија срчане пумпе“)¹¹². Компресија грудног коша повећава интраторакални притисак и успоставља артеровенозни градијент притиска кроз срце присиљавајући крв да се

истискује кроз срца и из торакалне циркулације у системску (теорија „торакалне пумпе“). Коморе се пуне током декомпресионе фазе, док је ретроградни проток из десног срца ка великим венама превениран венским валвулама. Омогућавајући потпуни повратак грудног коша у првобитан положај, након сваке компресије долази до бољег венског прилива, што побољшава ефективност CPR . Међутим, упркос хемодинамским бенефитима, компресије грудног коша могу довести до оштећења миокарда.

Током компресионе фазе, интракавитални притисак леве коморе расте дајући ретроградни коронарни крвоток, док у супротној, декомпресионој, фази је коронарни крвоток антероградни. У оптималном CPR, кардијак аутпут је између 25 и 40% пре-арестних вредности, а коронарне артерије од овог процента примају свега 5–15%. Врх систолног артеријског притиска варира између 60 и 80 mmHg^{113,114}, док средњи пулмонални артеријски притисак у просеку износи 40 mmHg¹¹⁵. Коронарни крвоток је снижен, те не може одржати аеробни метаболизам миокарда, али јесте довољан да произведе штетне ефекте реперфузије које су инициране започињањем CPR. Током реперфузије ROSC, генерише се оштећење миоцита и ендотелијалних ћелија и активирају се неутрофили. Слободни радикали не само да повећавају оштећење мембране погоршавајући улазак Ca²⁺, већ и интензивирају оштећење ендотела које доводи до повећања пермеабилитета крвних судова, што резултира повећањем микроваскуларне филтрације. Вишак воде се накупља у миокарду, док упркос спољним компресијама, инсуфицијентни лимфоток миокарда не допушта њено уклањање. Ниске концентрације кисеоника које доспеју у миокард, започињањем компресија грудног коша, повећавају стварање мањих количина АТФ, који, заједно са Ca²⁺ оверлодом доводи до формирања реперфузијом-индуковане или исхемијске контрактуре коју карактерише неконтролисана

активација контрактилне апаратуре, повећана ригидност миокарда и снижена комплијанса, као и попустљивост самог миокарда. Ишемијске контрактуре упућују на прогресивно задебљање зида леве коморе, са паралелном редукцијом промера коморне шупљине као последицом ишемије миокарда. Ишемијска контрактура се појављује када је ниво миокардног АТФ 10% од нормалних вредности, а његова тежина је пропорционална дужини трајања ишемије достижући свој максимум у метаболичкој фази застоја срца (најчешће након 10 минута). Редукована вентрикуларна релаксација даје смањен срчани аутпут, уз повећан ризик настанка миокардног едема и компромитивања ефективности СРР. Миокардни едем повећава ригидност комора срца и оштећује пасивну релаксацију, наглашавајући ефекте ишемичне контрактуре, док је микроваскуларна циркулација компромитована, због бубрења миоцита и едема насталог услед компресије коронарне микроциркулације. Додатно, ћелије ендотела бубре шиљато, у лумен микро крвних судова, а неурално отпуштен норадреналин одржава вазоконстрикцију повећавајући, пти том, инфлукс Ca^{2+} и ефлукс K^{+105} . Иницијацијом реперфузије и активацијом коагулације крви, стварају се микротромби, док се активирани неутрофили и тромбоцити акумулирају у микрокапиларима¹⁰⁵. Судејство претходно доведених чиниоца доприноси микроваскуларној опструкцији и појави „*no-reflow*“ феномена, који је још израженији након пролонгираних епизода застоја срца. Пораст интраторакалног притисака током компресионе фазе периодично допушта мањи проток крви кроз микрокапиларе (Слика 5).



Слика 5. Патофизиолошка каскада пост-кардијак арестног ошамућења миокарда, током кардиопулмоналне ресусцитације

Давање егзогеног адреналина, током CPR, повећава се контрактилна снага миокарда, што иницијално повећава коронарни перфузиони притисак и удвостручује коронарни крвоток. Иако су његови бета-адренергички ефекти непожељни, јер поспешују могућност појаве ектопичних аритмија, он скраћује релаксационо време коморе, индукује пулмоналну вентилацију, односно перфузионе дефекте током CPR, повећава садржај миокардијалних лактата и снижава количину АТФ у миокарду¹⁰⁵.

Електрични шокови током CPR оштећују миокард, а само оштећење је пропорционално количини испоручене енергије. Ова оштећења су евидентнија уколико се дефибрилација врши у другој и трећој фази застоја срца, односно када је срце изложено великом степену исхемије или киселим условима. Електрични шокови повећавају

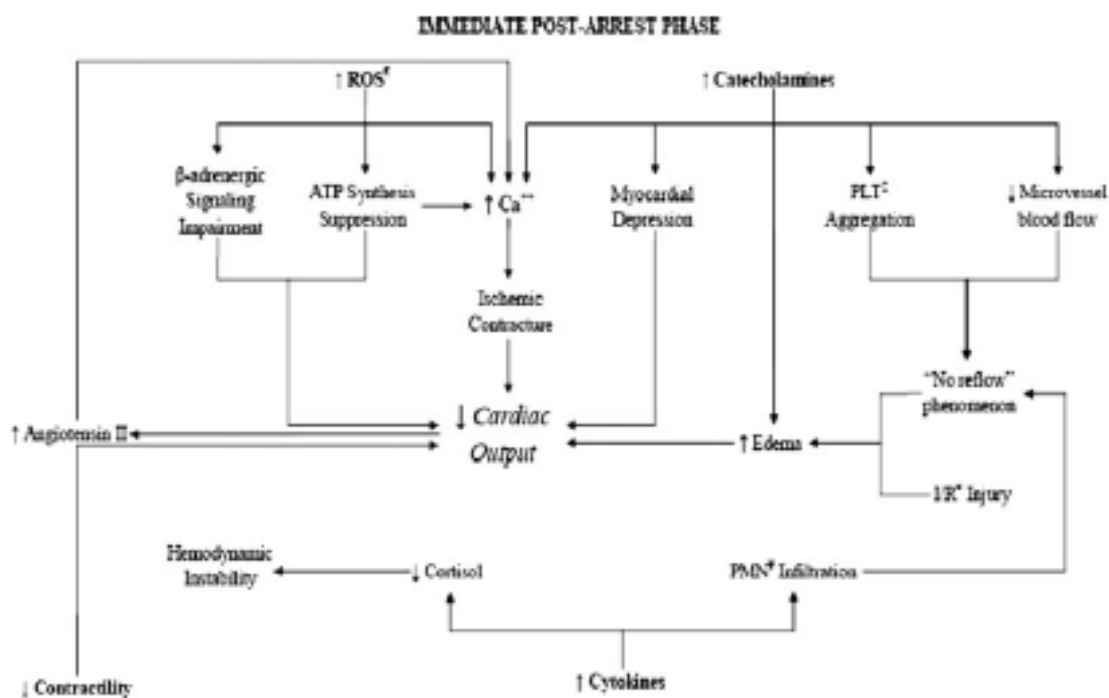
интрамиокардијалну температуру која оштећује миокард, потенцира наддражајно-контракционо раздвајање и повезано је са дозно-зависним отпуштањем слободних радикала и таласно-специфичних ефеката у функционисању митохондрија¹⁰⁵. Бифазични таласи имају мање штетне ефекте по оксидативни механизам и хемодинамске перформансе миокарда¹¹⁶. Након испорученог шока, оксидативи механизми се потискују и стварају се лактати, док пермеабилитет ћелијске мембране и даље расте, што доводи до промена у саставу ћелијских јона.

1.6.3 Патофизиологија ошамућеног миокарда током пост-ресусцитационог периода

1.6.3.1 Непосредна пост-арестна фаза

Непосредна пост-арестна фаза почиње након појаве ROSC, траје око 20-ак минута, карактеришу је сви ефекти патофизиолошких поремећаја који се јављају током застоја срца и CPR интервала, и комбинована је са новим манифестацијама које се јављају у овом периоду. Иако је аутоматизам срца поново успостављен и крвоток из пулмоналног крвотока тече у системски, систолна и дијастолна функција миокарда је компромитована. Систолна дисфункција је манифестација глобалног смањења контрактилности, док дијастолна дисфункција представља екстензију исхемијске контрактуре у пост-ресусцитационом периоду и карактерише је ригидност леве коморе, уз редукован енд-дијастолни волумен, као и оштећење узроковано релаксацијом. Овај „*no-reflow*“ феномен и исхемијско-реперфузионо оштећење повреда увећава већ постојећи едем миокарда, што резултира већом дифузионом дистанцом за кисеоник, појачаним ригидитетом миокарда и

израженом миокардном дисфункцијом¹⁰⁵. Добит од 2,6% миокардне воде даје 43% пада у ефикасности и сврсисходности функције леве коморе, док добит од 3,5% даје у 30–50% ослабљења у кардијак аутпуту¹⁰⁵. Вентрикуларна ејекциона фракција и срчани аутпут су и даље снижени, у односу на њихове пери-арестне вредности, али су довољне да одрже основни проток циркулације који се јавља као последица неадекватног снабдевања ткива кисеоником.



Слика 6. Патофизиолошки поремећаји током непосредног пост-кардијак арестног интервала¹⁰⁵

Пролазно повећање концентрације циркулишућих катехоламина, непосредно након ROSC-а, изазива нормалну или повећану фреквенцу срца и крвни притисак, уз смањење микроциркулаторног протока. Током ове фазе, високе вредности адреналина изазивају агрегацију тромбоциза и повећавају миокардну стагнацију, која је пропорционална

трајању застоја срца и јавља се након стимулације бета-адренергичних рецептора. Поменута стагнација ће инхибирати Na^+H^+ пумпу и повећа ће метаболичко стварање водоникових јона. Повишен ниво катехоламина подстиче прилив Ca^{2+} који је подстакнут цикличним аденозин монофосфатом. Повишен ниво адреналина доводи до акутне плућне хипертензије која подиже притисак десног срца, а последично и централни венски притисак, што ће довести до спречавања избацивања течности из кардијалног интерстицијума кроз лимфу миокарда, те се течност нагомилава у левој комори и резултира њеноу дисфункцију. Шта више, повећан централни венски притисак доводи до пораста синусног притиска срца, чиме коронарни микроваскуларни притисак узрокује филтрацију течности у интерстицијум срца и додано накупљање течности у левој комори¹⁰⁵. У међувремену, симпатички одговор нервног система је поремећен због ефекта исхемије неуралних ћелија и повишеног нивоа егзогеног адреналина, који субстимулисано регулише ефекте алфа- и бета- адренергичких рецептора доводећи, при том, до редукције инотропног и коронарног вазоконстрикторног одговора.

У овом процесу је неколико цитокина, који директно инхибирају синтезу надбубрежног кортизола и повећавају ризик од појаве раног рефракторног шока, хиперстимулисано. Ово се нарочито односи на ниво $\text{TNF-}\alpha$ и IL-8 чије су вредности изразито високе. $\text{TNF-}\alpha$ ремети хомеостазу и сензитивност Ca^{2+} , и индукује поремећаје спровођења у трансдукцији бета-адренергичких сигнала, што доводи до рефракторности катехоламина, док IL-8 поспешује повреде ткива индукцијом инфилтрације неутрофила¹⁰⁴. Другим речима, након ROSC, ендотел постаје све израженије нефункционалан, што доводи до поремећаја вазодилатације, следствене активације тромбоцита и неутрофила који се сад нагомилавају у реперфузираном ткиву и повећавају коронарни васкуларни

тонус, уз продубљење самог ткивног оштећења. Такође, подстицање коагулације крви, које је већ свакако почело током CPR, још више поспешује стварање интраваскуларних микротромбоза¹⁰⁵. Све наведено истиче ефекте „*no-reflow*“ феномена, који је израженији у ендокардијуму. Хемијске промене предиспозирају масивну експлозију стварања ROS, током првог минута непосредне пост-арестне фазе. ROS погоршава бета-адренергички сигнал и наставља потискивање већ компромитованог стварања АТФ-а. Оксидација масних киселина, која сада производи 95–100% енергетских потреба срца, доводи до пада трошење кисеоника од стране миокарда (MVO₂) и инхибиције оксидације глукозе¹⁰⁵. Гликолиза се наставља независно од оксидативних процеса као мрежа у цитосолу, доводећи до дисфункције миоцита. Низак ниво АТФ и повишене вредности ROS смањују функцију јонских пумпи чувајући, при том, интрацелуларни Ca²⁺ инфлукс, који у комбинацији са постојећим поремећајима електролита води ка скраћивању акционог потенцијала и максималне аритмогене активности. Ниво интрацелуларног Ca²⁺ се и даље повећава, активацијом система ренинг-ангиотензин и стварањем ангиотензина тип II¹¹⁸. Прематурни коморски откуцаји, вентрикуларна тахикардија и епизоде рефибрилације се могу појавити али ове абнормалности јењавају постепено до завршетка ове фазе, дакле 15–20 минута након ROSC.

1.6.3.2 Рана пост-арестна фаза

Рана пост-арестна фаза почиње 20 минута након ROSC и траје 6–12 h. Повећана концентрација егзогеног и ендогеног адреналина одржава артеријски крви притисак на умереном до високом нивоу, упркос прерасподели крвотока миокарда, а саме резерве

коронарног крвотока су 50% или ниже од свог пре-арестног нивоа, 30 минута након ROSC. Адреналин, присуство микротромба, „no-reflow“ феномен и присуство исхемијске контрактуре су одговорни за трајна оштећења микроциркулације и дисфункцију миокарда. Компромитован контрактилитет доводи до редукције срчаног индекса, ејекционе фракције и левог коморног удара, и чини добру подлогу за пораст афтерлода срца.

Током ове фазе, маса миокарда се повећава, што значи да 3–4% пораста воденог садржаја миокарда узрокује 25% повећања коморске масе¹⁰⁵. Ригидност миокарда, само повећање количине воде, или повећање количине воде у комбинацији са едематозним миокардом на лумен леве коморе и преокрет криве волумен-притисак уназађују комплијансу.

Ниво солубилних рецептора TNF тип II, уз остале интерлеукине, је веома повишен и достиже концентрациони пик у крви након отприлике 2,5h по појави ове фазе, указујући на присуство системског инфламаторног синдрома, као последице исхемијско реперфузионих оштећења. Овај синдром рефлектује озбиљност степена шока и даље погоршава дисфункцију срца. Додатно, концентрација IL-8, која је максимална у овом тренутку, почиње да опада, али је и даље присутна током ове фазе у смислу очувања инфилтрације неутрофила.

У међувремену, многобројни ензими који су били ковалентно модификовани и с тога инаktivирани током застоја срца се спонтано опорављају након скоро 2,5 h по појави ране пост-арестне фазе. Након овог времена, миокардна енергија и резерве антиоксиданата се повећавају и целуларни метаболизам миокарда почиње да се опоравља. Концентрација АТФ расте, због постепеног опоравка оксидативне фосфорилације и, у судејству са повећаним интрацелуларним рН вредностима и прогресивном реактивацијом

јонских пумпи, доводи до побољшања ћелијских функција миокарда и самог процеса хомеостазе.

Пре самог завршетка ране пост-арестне фазе, кора надбубрега се прогресивно опоравља, што доводи до сигнификантног пораста концентрације кортизола. Кортизол делује синергистички са адреналином и одржава крвни притисак повишеним. Иако током овог периода циркулаторни нивои адреналина не остају нетакнути, сем уколико се не дају додатне дозе, адреналин се метаболише испирањем кроз лимфоток миокарда. Контрактилна снага миокарда и ниво лактата почињу опадати, док се вентрикуларно релаксационо време и стварање АТФ повећавају¹⁰⁵.

1.6.3.3 Интермедијатна (средња) пост-арестна фаза

Средња пост-арестна фаза почиње након 6–12h након ROSC, и траје до 72h. Иако је стање срца и даље критично, побољшање ошамућења миокарда се може десити од средине ка крају ове фазе. Вредности срчаног индекса достижу своје најдубље вредности 8 h након ROSC и значајно се побољшавају за 24h¹⁰⁵. Током првих 24h, крвни притисак зависи у многоме од основног нивоа кортизола. Свако смањење концентрације кортизола ће имати снажан утицај на крвни притисак и може компромитовати ионако екстремно вулнерабилно стање миокарда. Митохондријална оксидативна фосфорилација се наставља, те порастом у АТФ поновно се успоставља у функцију $\text{Na}^+ \text{K}^+$ АТФ-азе. Иако снижење интрацелуларног Na^+ зауставља акумулацију интрацелуларне течности, зид миокарда је и даље задебљан и ригидан, јер је пермеабилитет мембране и даље оштећен, те се едем споро повлачи. Упркос компресионим ефекту постојећег едема, рецесија „*no-reflow*“ феномена се

одражава постепеним побољшањем микроциркулације миокарда. Због редукције концентрације епинфрина, смањује се вазоконстрикција, прилив Ca^{2+} и одлив K^{+} . Додатно, подршка $\text{Na}^{+}-\text{H}^{+}$ размени у аеробном метаболизму доводи до пада концентрације водоникових јона, постепено повећавајући интрацелуларни рН, што оживљава сензитивност контрактилних протеина ка Ca^{2+} . Деактивацијом протеаза и смањењем концентрације цитозолног Ca^{2+} , уз појачан сензибилитет контрактилних протеина и повећање $\text{MVO}_2/\text{контракциону}$ ефикасност изазва се аеробни метаболизам и долази до побољшања контрактилности миокарда^{111,118,119}. Повећан кардијак аутпут утиче на раст крвног притиска, који инхибира активацију ренинг-ангиотензин система. Опадање нивоа ангиотензин тип II ће додатно редуковати интрацелуларни ниво Ca^{2+} .

У неколико сати након постојања ROSC, активирани полиморфонуклеарна (PMNs) адхеренција се повећава, у смислу концентрације солубилних адезионих молекула sICAM-1 који достижу свој максимум најчешће 12h након почетка средње пост-арестне фазе. Ослобађање ROS од стране PMN супротна је бенефиту редуковане концентрације адреналина. Систолна и дијастолна дисфункција су и даље присутне, али се делимично опорављају унутар 24h.

1.6.3.4 Фаза опоравка

Фаза опоравка пост-ареста почиње 72h након ROSC и траје до преко 3 дана. Током ове фазе, патофизиолошке промене које су се јавиле настанком застоја срца и трајале до овог времена, се умањују. Иако се стање срца полако стабилизује, миокард је и даље ошамућен и остаје високо вулнерабилан. Минимализација ефеката коегзистирајућих

фактора који би даље дестабилисали ошамућен миокард показује ефекте опоравка. Многи чиниоци током процеса ресусцитације су уско повезани са функционалним исходом. Дуг интервал између колапса и започињања CPR, продужено трајање CPR до ROSC и мањкавост у придржавању препоручених мера у CPR, заједнички доприносе лошем исходу. Активирана коагулација крви, повећана концентрација цитокина и ROS, ацидобазни дисбаланс, поремећај електролита, разне повреде миокарда током CPR, као и неадекватна ткивна перфузија су главни фактори који ће допринети дисфункцији миокарда. Иако се хемодинамска стабилност може постићи током ране и средње пост-арестне фазе, потпун опоравак је понекад одложен. Изражено потискивање ејекционе фракције међу пацијентима који су преживели застој срца, траје у распону од неколико недеља, па и месеци¹⁰⁵. Управо из горе наведених разлога се морају предузети све мере стабилизације пацијената током ове фазе.

1.6.4 Дисање и дисајни путеви

Пацијенти, који су имали кратак период срчаног застоја и који су добро реаговали на пружени третман, могу постићи непосредни повратак нормалне церебралне функције. Ови пацијенти не захтевају ендотрахеалну интубацију и вентилацију, али им треба дати кисеоник преко маске. Хипоксија и хиперкарбија повећавају вероватноћу поновног срчаног застоја и могу довести до секундарног оштећења мозга. Неколико раније спроведених експерименталних студија указала су на чињеницу да хипероксемија узрокује оксидативни стрес и штети постисхемичним неуронима¹²⁰⁻¹²². Једна од студија, спроведена на животињама, показала је да се, подешавајућу фракционалну инспирирану

концентрацију, у смислу стварања артеријске сатурације кисеоника од 94 до 96%, у току првог сата након успостављања спонтане циркулације („контролисана реоксигенизаација“) добија бољи неуролошки исход од оног који се постиже применом 100%-ног кисеоника. У клиничкој пракси, чим се сатурација кисеоника артеријске крви може поуздано мониторисати (гасном анализом и/или пулс оксиметријом), практичније је титрирати концентрацију инспирираног кисеоника до одржавајућих вредности сатурације кисеоника артеријске крви у распону од 94 до 98%.

Ендотрахеална интубација, седација и контролисана вентилација се разматрају као примењиве код оних пацијената са тенденцијом погоршавања церебралних функција. Хипокарбија доводи до вазоконстрикције и снижења церебралног крвотока. Након срчаног застоја, хипокапнија индукована хипервентилацијом узрокује церебралну исхемију. Не постоје докази који би подржали циљане специфичне артеријске вредности PCO_2 након ресусцитације застоја срца, али јесте сврсисходно подесити вентилацију како би се постигла нормокарбија и мониторисати ендтидални PCO_2 у складу са вредностима добијеним гасним анализама.

Неопходно је пласирати гастричну сонду, због декомпресије желуца. Гастрична дистензија, узрокована методом дисањем „уста на уста“, односно самоширећим балоном ће сплентирати дијафрагму и погоршати вентилацију. Такође, неопходно је дати одговарајуће дозе седатива који ће редуковати утросак кисеоника. Болус дозе неуромускуларних блокатора могу бити од користи, нарочито ако се примењује терапијска хипотермија, али би требало избегавати њихово давање инфузионим путем, јер могу изазвати конвулзије. Поред наведеног, такође је неопходно и радиографијом грудног коша проверити позицију тубуса и централних венских линија, утврдити постоје ли знаци

плућног едема и компликације настале кардиопулмоналном реанимацијом, у смислу пнеумоторакса повезаног са преломом ребара.

1.6.5 Циркулација

Већина пацијената који доживе ванболнички срчани застој има болест коронарних артерија. Акутне промене у морфологији коронарног плака јављају се у 40 до 86% преживелих пацијената, а у 15 до 64% случајева при аутопсијском бележењу. Познато је да би пацијентима који су преживели срчани застој са СТ-елевацијом инфаркта миокарда требали радити рану коронарну ангиографију и перкутану коронарну интервенцију, али бол у грудима и/или СТ-елевације су слаби предиктори акутне коронарне оклузије у ових пацијената¹²³ и да се ове интервенције разматрају код свих посткардијак-арестних пацијената код којих постоји сумња на постојање болести коронарних артерија¹²³⁻¹²⁹. Неколико раније спроведених истраживања указује да су комбинација терапијске хипотермије и перкутане коронарне интервенције изводљиве и безбедне након срчаног застоја, узрокованог акутним инфарктом миокарда.

Посткардијак-арестна дисфункција миокарда доводи до хемодинамске нестабилности која се манифестује хипотензијом, ниским срчаним индексом и аритмијама. Рана ехокардиографија управо омогућује одређивање степена дисфункције миокарда. Третмани надокнаде течности, инотропима и вазопресорима су вођени вредностима крвног притиска, срчаном фреквенцом, степеном диурезе и вредностима клиренса плазма лактата, као и сатурације кисеоника у централним венама. Неинвазивни кардијак аутпут монитори могу помоћи у лечењу, али не постоје и докази о њиховом

повољном утицају на исход. Уколико лечење надокнадом течности и вазопресорима није довољно да подржи циркулацију, треба размотрити пласирање интра-аортне балон пумпе. Инфузије течности релативно великим волуменом се изузетно добро толеришу код пацијената са посткардијак-арестним синдромом. Иако је наведено саставни део раних циљева терапије у третману сепсе и препоручено као стратешка терапија након срчаног застоја, треба нагласити да не постоје рандомизирани, контролисани подаци за њихову рутинску примену. Постоји тек неколико рандомизираних студија које процењују улогу крвног притиска на исход после застоја срца. Једна од рандомизованих студија указује да не постоји разлика у неуролошком исходу између пацијената рандомизираних према средњем артеријском притиску (група 1 са притиском већим од 100mmHg и група 2 са притиском мањим или једнаким од 100mmHg) пет минута након повратка спонтане циркулације, иако је добар функционални опоравак повезан са вишим вредностима крвног притиска током прва 2 сата након успостављања спонтане циркулације. У регистарској студији, са више од 6000 посткардијак-арестних пацијената, хипотензија (сistolни крвни притисак мањи од 90mmHg) на пријему пацијената до јединица интерзивне неге повезана је са лошим исходом. Добра исход бележе студије код пацијената примљених након ванболничког застоја срца, где је средњи артеријски притисак био циљано одржаван најниже на 65- 5mmHg до највише 90–100mmHg. У одсуству дефинитивних података, циљ је да средњи артеријски притисак постигне адекватну диурезу (1 ml kg-1 h-1) и нормалне, односно снижене вредности плазма лактата узимајући у обзир нормалан крвни притисак пацијента, узрок срчаног застоја и степен дисфункције миокарда. Важно је напоменути да хипотермија може повећати диурезу и редуковати клиренс лактата.

Непосредно након срчаног застоја, типична је појава и хиперкалијемije која изазива вентрикуларне аритмије. Следствено отпуштање ендогеног катехоламина поспешује интрацелуларни транспорт калијума, што узрокује хипокалијемiju. Калијум се даје у циљу одржавања концентрације у серуме која се креће између 4.0 и 4.5 mmol по литру.

1.6.6 Оптимализација неуролошког опоравка

1.6.6.1 Церебрална перфузија

Непосредно након повратка спонтане циркулације, настаје период церебралне хиперемije. У застоју срца узрокованог асфиксијом, након повратка спонтане циркулације, може се појавити едем мозга који је пролазног карактера и, ретко, повезан са клинички релевантним порастом интракранијалног притиска. Ауторегулација церебралног крвотока се погоршава неко време након срчаног застоја; другим речима, церебрална перфузија се мења са церебралним перфузионим притиском уместо да буде повезана са неуралном активношћу. Као што је већ раније изнето, након успоставе спонтане циркулације, средњи артеријски притисак се треба одржавати на нивоу који је сличан или исти пацијентовом нормалном нивоу.

1.6.6.2 Седација

Иако је до сада у клиничкој пракси уобичајена пракса била седација и вентилација пацијената, у трајању од најмање 24h након повратка спонтане циркулације, не постоје докази за подржавање дефинисаног периода вентилације, седације и неуромускуларне блокаде. Не постоје подаци који указују на исход везан за избор седације, али најчешће коришћена комбинација је била комбинација опиоида и хипнотика. Лекови кратког дејства (нпр. пропофол, алтентанил, ремифентанил и сл.) ће дати могућност раније неуролошке процене, док ће одговарајућа седација редуковати утросак кисеоника, Током хипотермије, оптимална седација може редуковати, али и превенирати, појаву дрхтавице, што омогућује постизање жењене температуре знатно брже. Такође, употреба публикованих седационих скали у циљу мониторинга пацијената (нпр. Ричмондова или Рамзејева скала) може бити од велике користи.

1.6.6.3 Контрола конвулзија

Конвулзије и/или миоклонални грчеви се јављају у 5–15% одраслих пацијената који успоставе спонтану циркулацију, док 10–40% њих остаје у коматозном стању. Конвулзије повећавају церебрални метаболизам до три пута и могу довести до церебралних оштећења. С тога је неопходно брзо и ефикасно третирање пацијената бензодиазепинима, фенитоином, натријум-валпроатом, пропофолом или барбитуратима. Показало се, међутим, да је фенитоин често неучинковит., док се клоназепам показао као најделотворнији антимиоклонални лек. Свакако треба напоменути да се добри резултати

могу постићи и применом валпроата, леветирацетама и пропофола. Одржавање терапије би требало почети након прве епизоде, када се потенцијално преципитирајући узроци (нпр. интракранијална хеморагија, дисбаланс електролита) искључе. Ниједна студија се, до сада, није бавила утицајем профилактоичког давања антиконвулзива након срчаног застоја, у одраслих пацијената.

1.6.6.4 Контрола глукозе

Снажна је повезаност између високих вредности нивоа глукозе у крви, након ресусцитације код срчаног ареста и лошег неуролошког исхода. Ниво глукозе у крви, након повратка спонтане циркулације, треба одржавати у вредностима $\leq 10\text{mmol/l}$ или 180mgdl ⁵⁶. Хипогликемија се свакако мора избегавати и предупредити, а строга контрола вредности глукозе се нема значајног ефекта код одраслих пацијената са повратком спонтане циркулације након ареста срца јер су тада чешће епизоде хипогликемије¹³⁰.

1.6.7 Контрола температуре

1.6.7.1 Лечење хиперпирексије

Појава хипертермије (хиперпирексије) је честа у првих 48h након срчаног застоја. Више студија указало је на повезаност постарестне пирексије и лошег исхода по пацијенте. С друге стране, не постоје рандомизоване контролисане студије које су се бавиле проценом ефеката лечења пацијената са пирексијом (дефинисана као $\geq 37.6^{\circ}\text{C}$), у односу на пацијенте којима није контролисана телесна температура након срчаног застоја. Иако утицај повишене телесне температуре није доказан, сматра се побољним да се свака појава хипертермије која се јави након застоја срца третира антипиретицима, односно активним хлађењем.

1.6.7.2 Терапијска хипотермија

Резултати експерименталих и хуманих студија указују на чињеницу да блага хипотермија има неуропротективни ефекат и побољшава исход, након периода глобалне церебралне хипоксије-исхемије^{131,132}. Хлађење супримира многе путеве који доводе до одложене ћелијске смрти, укључујући и апоптозу (програмирану ћелијску смрт). Хипотермија смањује церебралну метаболичку потребу за кисеоником за око 6% за сваки 1°C смањења температуре, што може редуковати отпуштање ексцитаторних амио киселина и слободних радикала. Хипотермија блокира интрацелуларну изложеност

ексцитотоксинима, као што су високе концентрације калцијума и глутамата, и редукује инфламаторни одговор повезан са посткардијак-арестним синдромом.

Подаци из експерименталних студија показују да рано расхлађивање након повратка спонтане циркулације даје бољи исход. На послетку, започињање расхлађивања током застоја срца би могло бити од највеће користи – резултати код животиња говоре о томе да ово поспешује појаву ROSC. Неколико клиничких студија су показале да хипотермија може бити започета прехоспитално, али до сада нема студија на људима који доказују да време циљне температуре доводи до бољег исхода. Један регистар-базиран приказ случаја серије коматозних посткардијак-арестних пацијената предлаже да време иницијације расхлађивања није било повезано са побољшањем неуролошког исхода по отпусту. Приказ случаја који се односи на 49 консекутивно коматозних посткардијак-арестних пацијента који су интраваскуларно расхлађивана након прехоспиталног застоја срца, такође пријављује податке да време до циљне температуре није био независни предиктор неуролошког исхода.

1.6.7.3 Физиолошки ефекти и компликације хипотермије

Добро познати физиолошки ефекти хипотермије се морају пажљиво третирати. Дрхтавица ће убрзати стварање метаболита и топлоте, чиме се редукује степен расхлађивања. Блага хипотермија повећава системску васкуларну резистенцију узрокујући аритмије (углавном брадикардију). Такође, блага хипотермија доводи до диурезног и електролитног дисбаланса, као што се хипофосфатемија, хипокалијемија, хипомагнезијемија и хипокалцемија. Хипотермија снижава сензитивитет и секрецију

инсулина и ствара хипергликемију која захтева третман инсулином. Блага хипотермија ремети коагулацију и повећава крвављење, иако у многим клиничким студијама ово није потврђено. У једној регистарској студији, повећан степен мањег крвављења се појавио током коронарне ангиографије и терапијске хипотермије, али ова комбинација интервенција јесте најбољи предиктор повољног исхода.

Додатно, хипотермија неповољно утиче на имуни систем и појачава пријемчивост његову ка инфекцијама, док концентрација серум амилазе је често повишена у хипотермији, али значај овог запажања је и даље нејасан. Клиренс седатива и неуромускуларних блокатора се редукује и до 30% при телесној температури од 34⁰С.

1.6.7.4 Контраиндикације за примену хипотермије

Опште прихваћене контраиндикације за терапијску хипотермију, које се никако не могу сматрати и генерализованима, су: тешка системска инфекција, отказивања већег броја органа и преегзистирајућа медицинска коагулопатија (фибринолитичка терапија није контраиндикација за терапијску хипотермију).

1.7. Прогноза

Значај предвиђања неуролошког исхода који ће се применити код сваког пацијента одмах по појави ROSC је неопходан. Многе студије су фокусиране на предвиђање лошег

дугорочног исхода (попут вегетативних стања или смрти) и базирају се на клиничким или тестовима-утврђеним сазнањима која указују на иреверзибилна оштећења мозга, те саветују клиничаре у смислу лимитирања неге и повлачења даље подршке органима. Импликације ових прогностичких тестова су такве да би морали имати 100% -ни специфичитет (нпр. однос појединца који има ”добар” дугорочни исход, упркос превиђеном лошем исходу). Ова тема прогностичког стања, након застоја срца, је контроверзна, јер: (1) многе студије делују збуњујуће због самоостваривајућих прогноза (лечење се ретко наставља у довољно дугом временском периоду и са довољним бројем пацијената да би могао дати реалну процену лажног позитивитета за било које предвиђање); (2) многе студије укључују мали број пацијената који, иако је реч о 100%-тном специфичитету, горња граница 95%-тног интервала поузданости може бити висока; (3) већина проспективних студија је спроведено пре имплементације терапијске хипотермије, што, на основу научних доказа, ове тестове чини мање поузданима.

1.7.1 Клиничка испитивања

Не постоје клиничко-неуролошки знаци којима се са сигурношћу може предвидети лош исход у временском периоду краћем од 24 h, по наступању срчаног застоја. Код одраслих пацијената који су коматозни, након кардијак ареста и код којих није примењена терапијска хипотермија, те нема мешовитих чиниоца, као што су хипотензија, седативи или мишићни релаксанти; одсуство пупиларног и корнеалног рефлекса код ≥ 72 h сматра се поузданим предиктором лошег исхода. Одсуство вестибуло-окуларног рефлекса код

≥ 24 h и GCS моторни скор мањи од 2 у временском периоду ≥ 72 су мање поуздани. Други клинички знаци, укључујући миоклонус, не препоручују се као предиктори лошег исхода. Постојање миоклоног статуса у одраслих је чврсто повезан за лошим исходом, али су описани ретки случајеви доброг неуролошког опоравка, и постављање тачне дијагнозе је проблематично¹³³⁻¹³⁷.

1.7.2 Биохемијски маркери

Елевација серумске неурон-специфичне енолазе је повезана за лошим исходом код коматозних пацијената, након срчаног застоја. Иако специфичне вредности са лажно позитивном стопом од 0% јесу забележене, клиничка примена је лимитирана због варијабилитета у 0% FPR вредности које су нађене у ранијим студијама. Пораст вредности серумске S_{100} је повезан са лошим исходом у коматозних пацијената, након застоја срца. Бројни други серум маркери мерени након повратка спонтане циркулације су повезани са лошом прогнозом након застоја срца, укључујући BNP, ICAM-1, прокалцитонин, IL-1ra, RANTES, sTNFRII, IL-6, IL-8 и IL-10. Лоша прогноза коматозних преживелих од срчаног застоја је повезана и са повишеним нивоом цереброспиналне течности и иако је ниједна од студија није нашла повезаност цереброспиналне течности и прогнозе.

1.7.3 Електро-физиолошке студије

До сада, нема поузданих електро-физиолошких студија које могу предвидети исход коматозних пацијената унутар првих 24h након застоја срца. Ако се соматосензорно евоцирани потенцијали мере након 24h у коматозно преживелих пацијената од сечаног застоја, а који нису терирани терапијском хипотермијом, билатерално одсуство N₂₀ кортикалног одговора на стимулацију нервус медијануса указује на лош исход, са FPR од 0.7%. У одсуству мешајућих утицаја изазваних седативима, хипонезијом, хипотермијом или хипоксемијом, сврсисходно је урадити нов EEG (циљана идентификација генерализоване супресије са мање од 20V, постпароксизмална супресија са генерализованим епилептичким активитетом или дифузни периодични комплекси на равној позадини) забележени између 24 и 72h након ROSC, јер то може помоћи у прогнози лошег исхода. Такође, не постоје довољни докази да би се подржала рутинска примена других електро-физиолошких студија (нпр. абнормални рани евоцирани потенцијали можданог стабла) за прогнозу лошег исхода коматозних преживелих од застоја срца.

1.7.4 Томографијске студије

Многи томографски модалитети (магнетна резонанца, компјутеризована томографија, церебрална ангиографија, транскранијални доплер и сл.) су били проучавани као би нашли своју улогу у предвиђању исхода преживелих од застоја срца. Упркос огромном потенцијалу, неуроимидинг се до сада показао као независно тачан модалитет

за индивидуалну прогнозу коматозних пацијената након застоја срца, и за сада, његова рутинска употреба у ове сврхе се не препоручује.

1.7.5 Утицај терапијске хипотермије на прогнозу

Не постоје адекватни докази који би дали препоруку за специфични приступ, у смислу прогнозе лошег исхода застоја срца код пацијената који су третирани терапијском хипотермијом. Такође, не постоје клинички неуролошки знаци, електрофизиолошке студије, биомаркери или имиџинг модалитети који поуздано могу предвидети неуролошки исход у првих 24h након застоја срца. Серумски биомаркери, као што је NSE могу бити потенцијално корисни као додатне студије везане за прогностику лошег исхода у пацијената третираних хипотермијом, али њихова поузданост је лимитирана због чињенице да је неколицина пацијената била проучавана и процењивање је било недовољно стандардизовано. Имајући у виду расположиву евиденцију, одлуке о лимитирању неге се не би требали базирати на једној расположивој прогностичкој алатки.

2.0 ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

2.1 Циљеви истраживања

1. Истражити ефекте примене глукагона на брзину успостављања ROSC, након примене мера CPR.
2. Испитати утицај примене глукагона током CPR на контрактилност миокарда.
3. Испитати утицај примене глукагона током CPR на постзастојну миокардну дисфункцију.
4. Утврдити повезаност примене глукагона током CPR са њеним исходом.

2.2 Радне хипотезе испитивања

1. Примена глукагона током CPR може скратити време до успостављања ROSC.
2. Примена глукагона током CPR може побољшати контрактилност миокарда после срчаног застоја.
3. Примена глукагона током CPR може поправити постзастојну миокардну дисфункцију и (могуће) утицати на развој постзастојног синдрома.
4. Примена глукагона током CPR може поправити исход CPR.

3.0 МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА

Студија је дизајнирана као експериментално истраживање на анималном моделу. Истраживање је спроведено у Експерименталном истраживачком центру у Атини, у Грчкој. Протокол истраживања одобрен је од стране Генералног Директората Ветеринарске Службе Грчке (бр. дозволе 351/22-01-2013) и у складу је са законским прописима Грчке за етичке и експерименталне процедуре.

3.1 Узорак

У истраживање је укључено 20 белих прасића, расе *Landrace*. Сви прасићи били су из истог легла и одгајивач (*Validakis, Athens, Greece*), старости десет до петнаест недеља и просечне тежине 19 ± 2 килограма. Животиње током ноћи нису имати приступ храни, али је приступ води био *ad libitum*.

3.2 Процедуре

Животиње су пре индукције у анестезију добиле као премедикацију, интрамускуларно, следећу терапију: 10 mg/kg кетамин хидрохлорида, 0.5 mg/kg мидазолама и 0.05 mg/kg атропин сулфата¹⁶⁰. Након премедикације спровела се катетеризација латералне аурикуларне вене и животиње су уведене у анестезију, помоћу болус дозе пропофола (2.0 mg/kg) и интубиране ендотрахеалним тубусом, величине 4.5 (*Portex, 4.5 mm ID; Mallinckrodt Medical, Athlone, Ireland*).

Животиње су имобилисане у лежећем, супиналном положају на хируршкој плочи. Након увода у анестезију, анестезија се продубила додавањем пропофола 1 mg/kg, цисатракуриума 0.15 mg/kg и фентанила 4 µg/kg, непосредно пре прикључивања на вентилатор (*Alpha Delta lung ventilator, Siare, Bologna, Italy*) са 21% кисеоника. Адекватна дубина анестезије се одржавала континуираном инфузијом пропофола (0.1 mg/kg/min) и додатним дозама цистракуриума (20 µg/kg) и фентанила (0,6 µg/kg). Животиње су вентилиране ваздухом, уз минимални удео удахнутог кисеника 21%, применом волуменом циклованих вентилатора удисајним волуменом од 15 mL/kg. Ендтидални парцијални притисак угљен диоксида (EtCO₂) је мониторисан (*Tonocap-TC200; Datex Engstrom, Helsinki, Finland*) и фреквенција дисања је, на основу измерених вредности, била прилагођавана како би се EtCO₂ одржавао на нивоу од 35 до 40 mm живиног стуба.

Електрокардиографски неинвазивни мониторинг (*Datascope Expert DS-5300 W ECG; Fukuda Denshi, Tokyo, Japan*) укључивао је електрокардиограм и пулс оксиметар. Артеријски катетер са течним пуњењем (*model 6523, USCI CR; Bart Inc, Papapostolou, Athens, Greece*) је пласиран у аорту преко десне заједничке каротидне артерије, како би се мерио притисак у аорти.

Средњи артеријски притисак (МАР) је одређен електронском интеграцијом таласног облика аортног притиска. *Swan-Ganz* катетер (*Opticath 5.5 F, 75 cm Abbott, Ethicon Mersilk™, Ladakis, Athens, Greece*) је уведен у десну преткомору путем унутрашње југуларне вене, зарад континуираног мерења десног преткоморског притиска. Користио се конвенционални спољашњи мерач притиска (*Abbott Critical Care Systems, Transpac IV, Athens, Greece*).

Коронарни перфузиони притисак (СРР), градијент односа аортног и десног предкоморског притиска током фазе релаксације у компресијама грудног коша, је електронски израчунат као разлика између минималног аортног дијастолног притиска и истовремено измереног дијастолног притиска у десној преткомори. Кроз другу унутрашњу југуларну вену је уведен *5F flow-directed pacing* катетер (*Pacel™; 100 cm, St. Jude Medical, Ladakis, Athens, Greece*) и пласиран у апекс десне коморе.

Пре експерименталне процедуре, животиње су рандомизирани у две групе, у свакој групи по 10 животиња, те су принципом затворене коверте сврстане у:

1. студијску групу која је примала глукагон болус (*Glucagon 1mg(1iu)/vial, Novo Nordisk Hellas*) и адреналин (0.02 mg/kg) или
2. контролну групу која је примала физиолошки раствор као плацебо (10 ml раствора, болус) и адреналин (0.02 mg/kg).

Све животиње су реанимиране према Смерницама Европског Ресусцитационог Савета, са применом десет асинхроних вентилација уз перманентне компресије грудног коша, фреквенцом 100/min.

Студија је била слепа по питању коришћених лекова, и само је главни истраживач, који није учествовао у покушајима ресусцитације, знао у којој је групи се налази која животиња. Нико од истраживача који су бележили, уносили или анализирали податке није знао којој алокацији животиња припада.

Вентрикуларна фибрилација је индукована коришћењем обичне кадмијумске батерије од 9 V¹⁶⁰. Дисритмија је потврђена електрокардиографски и наглим падом средњег артеријског притиска. После индукције вентрикуларне фибрилације, механичка вентилација је прекинута и животиња је остављена, без икаквог третмана, осам минута.

На крају осмог минута венртикуларне фибрилације, оживљавање је започето вентилацијом уз примену кисеоника концентрације 100% и компресије грудног коша, применом механичког грудног компресора (*LUCAS, Jolife, Lund, Sweden*), два минута уз интравенозну ињекцију лекова, што је праћено пропирањем изотоним натријум хлоридом (20 ml), према групи у којој је животиња сврстана. Компресије су имале константну фреквенцију од 100/min. и подједнаку снагу. Дубина компресије је била 30% антеропостериорног дијаметра грудног коша. После двоминутне компресије грудног коша, урађена је дефибрилација са енергијом од 4 J/kg монофазног таласног шока, који ће бити пласиран у предео између десне кључњаче и срчаног врха (*Primedix Defi-B Defibrillator; Metrax GmbH, Rottweil, Germany*).

Експеримент је имао два могућа исхода, тачније обустављен је уколико је животиња ушла у асистолију или у случају ROSC. За успешну ресусцитацију се сматра она где се успостави повратак ROSC са MAP који је износио минимално 60 mm живиног стуба, током минимално 5 минута. Животиње које су успоставиле ROSC су посматране 60 минута, те се постепено укидала анестезија, уклоњени су сви катетери и иницирана је мануелна вентилација¹⁶¹. Код детектованог спонтаног рефлекса гутања дато је 0.2 mg/kg атропин, праћен са 0.05 mg/kg неостигмина, док је екстубација урађено по потврђивању адекватне дубине испирације.

Квантитативна неуролошка реактивност и процена неуролошког опоравка је урађена након 48 сати¹⁶². Реактивност је бодована од 0 (без реактивности) до 100 (потпуна реактивност). Истраживач који је вршио неуролошку процену је био слеп у односу на алокацију животиња. Све животиње су еутаназиране путем интравенске апликације прекомерне дозе тиопентола (2g). Некропсија је рутински урађена после смрти. Грудни и

абдоминални органи су прегледани ради налажења макроскопских доказа трауматских повреда током хирургије или током ресусцитације и зарад проналажења било какве друге, до тада непознате, патологије.

3.3 Статистичке методе обраде добијених резултата у истраживању

Статистичка анализа прикупљених података је урађена применом програма SPSS, верзија 16.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Примарно добијени подаци били су анализирани дескриптивним статистичким методама и методама за тестирање хипотеза. Од дескриптивним статистичких метода примењене су мере централне тенденције (аритметичка средина), мере варијабилитета (стандардна девијација) и показатељи структуре исказани у процентима. Од метода за тестирање хипотеза коришћени су Конгломоров-Смирновљев тест (за испитивање нормалности расподеле података), ам-Витнијев непараметарски тест (за континуиране варијабле) и Хи-квадрат или Фишеров тест (за категоријске варијабле, у зависности од учесталости појединих категорија). Максимални ниво прихватљиве вероватноће нулте хипотезе који је коришће у ово студији био је 0.05.

4.0 РЕЗУЛТАТИ

Када је повратак спонтане циркулације у питању, није запажена статистички значајна разлика код између две посматране групе јер је 10 животиња из студијске групе (100%) и 8 животиња (80%) из контролне групе постигло ROSC ($p=0.198$). Чак шта више, 9 животиња (90%) из студијске групе и 8 (80%) животиња из контролне групе постигло је повратак спонтане циркулације, већ након првог шока ($p=0.258$). С друге стране, након испорученог другог шока, само је једна животиња из студијске групе постигла повратак спонтане циркулације, док су преостале 2 животиње из контролне групе ушле у асистолију након 4 односно 6 циклуса кардиопулмоналне ресусцитације.

4.1 Хемодинамске карактеристике посматраних група након осмоминутне нетретиране вентрикуларне фибрилације

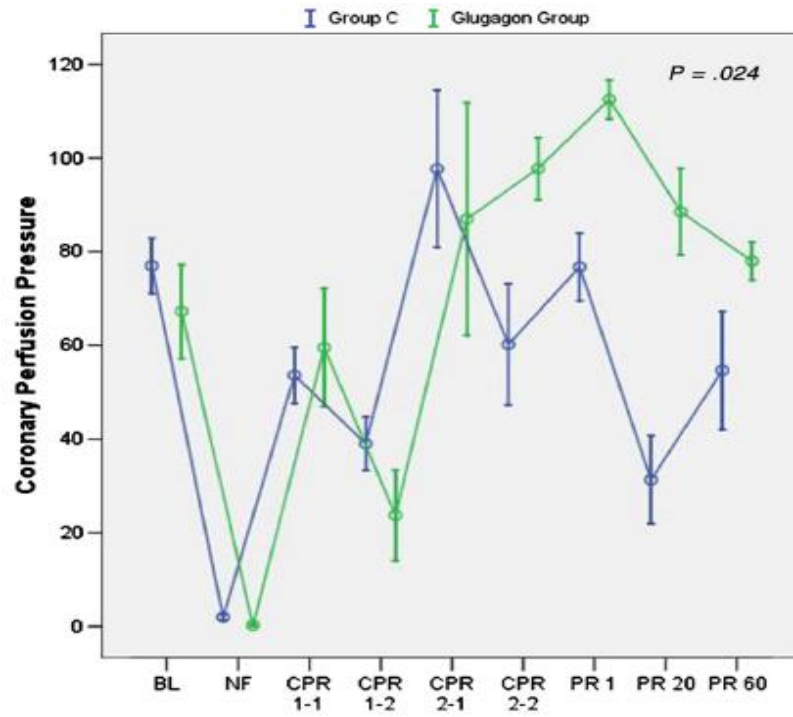
Није забележена значајна статистичка разлика у основној линији и осмоминутној нетретираној вентрикуларној фибрилацији у односу на хемодинамске параметре између две посматране групе животиња (Табела 1).

4.2 Хемодинамске карактеристике посматраних група животиња у току првог минута кардиопулмоналне ресусцитације и пре покушаја прве дефибрилације

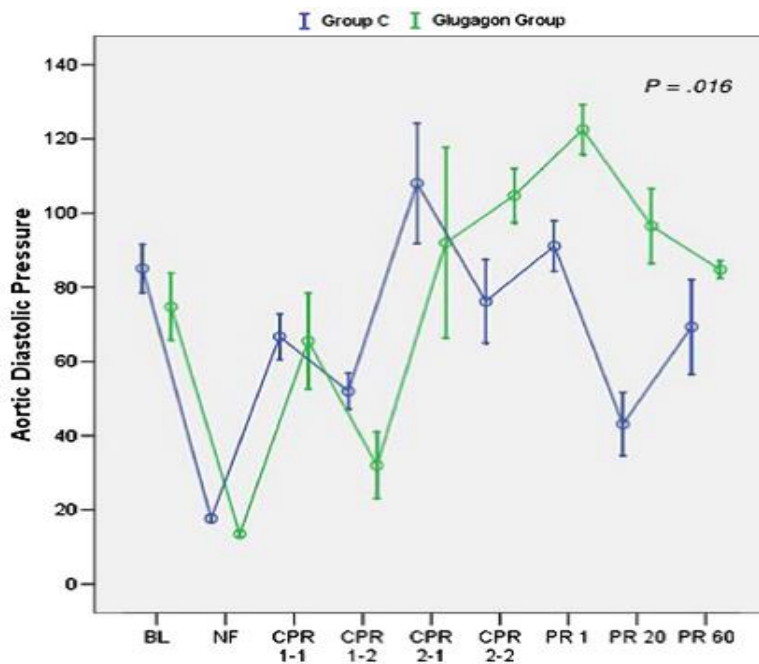
Сигнификатна хемодинамска разлика је примећена између две групе животиња, након првог минута кардиопулмоналне ресусцитације и пре покушаја прве дефибрилације

(Табела 2). Вредности притиска коронарне перфузије студијске групе су сигнификантно веће у односу на контролну групу, током првог циклуса кардиопулмоналне ресусцитације. Током другог циклуса кардиопулмоналне ресусцитације, коронарни перфузиони притисак је значајно већи у студијској групи, док је најзначајнија хемодинамска разлика између две групе животиња забележена пре покушаја друге дефибрилације. Коронарни перфузиони притисак је илустрован на **Слици 1**, где су приказана мерења коронарног перфузионог притиска у односу на основну линију (BL - baseline); непостојање протока (NF – no flow); CPR 1-1 током првог минута првог циклуса; CPR 1-2 на крају првог циклуса; CPR 2-1 у првом минуту другог циклуса; CPR 2-2 на крају другог циклуса; PR (post resuscitation)1 у првом минуту након ресусцитације; PR 20 у двадесетом минуту након ресусцитације и PR60 у шездесетом минуту након ресусцитације.

Флукутације дијастолног аортног притиска током експеримента приказане су на **Слици 2**. и то у односу на основну линију (BL - baseline); непостојање протока (NF – no flow); CPR 1-1 током првог минута првог циклуса; CPR 1-2 на крају првог циклуса; CPR 2-1 у првом минуту другог циклуса; CPR 2-2 на крају другог циклуса; PR (post resuscitation)1 у првом минуту након ресусцитације; PR 20 у двадесетом минуту након ресусцитације и PR60 у шездесетом минуту након ресусцитације.



Слика 1. Коронарни перфузиони притисак



Слика 2. Флукуације дијастолог аортног притиска

Табела 1. Хемодинамске карактеристике посматраних група животиња

Хемодинамски параметри	Основна линија			Након осмоминутне нетретиране ветрикуларне фибрилације		
	Контролна група	Студијска група	<i>P</i>	Контролна група	Студијска група	<i>P</i>
Откуција срца (у минути)	123.0 ± 28.41	133.25 ± 49.21	0.631	/	/	/
Систолни притисак у аорти (mm Hg)	116.30 ± 27.30	99.00 ± 17.22	0.178	22.20 ± 4.10	18.50 ± 4.04	0.236
Дијастолни притисак у аорти (mm Hg)	85.10 ± 20.59	74.75 ± 18.00	0.398	17.70 ± 3.12	16.50 ± 1.73	0.645
Средњи артеријски притисак (mm Hg)	90.60 ± 21.67	82.50 ± 17.75	0.283	16.33 ± 3.10	15.16 ± 2.56	0.562
Систолни притисак у десној преткомори (mm Hg)	14.80 ± 5.95	12.25 ± 3.30	0.442	19.50 ± 2.71	16.50 ± 4.04	0.287
Дијастолни притисак у десној преткомори (mm Hg)	7.10 ± 3.60	7.00 ± 3.65	0.963	15.70 ± 2.49	13.25 ± 1.50	0.455
Коронарни перфузиони притисак (mm Hg)	77.00 ± 18.56	67.25 ± 20.05	0.402	1.00 ± 1.88	0.25 ± 0.50	0.271
Периферна сатурација кисеоником (%)	96.55 ± 4.23	97.20 ± 3.77	0.882	/	/	/
Енд експираторни притисак CO ₂ (ETCO ₂)(mm Hg)	39.86 ± 3.90	40.37 ± 3.35	0.826	7.51 ± 2.12	7.84 ± 2.16	0.492

Табела 2. Хемодинамске карактеристике посматраних група животиња у току првог минута кариопулмоналне ресусцитације и пре покушаја прве дефибрилације

Хемодинамски параметри	Основна линија			Након осмоминутне нетретиране ветрикуларне фибрилације		
	Контролна група	Студијска група	<i>P</i>	Контролна група	Студијска група	<i>P</i>
Систолни притисак у аорти (mm Hg)	130.90 ± 30.34	141.77 ± 17.22	0.594	97.50 ± 4.10	170.45 ± 10.65	0.001
Дијастолни притисак у аорти (mm Hg)	66.70 ± 19.22	90.35 ± 18.00	0.011	52.02 ± 3.12	108.70 ± 17.90	0.004
Средњи артеријски притисак (mm Hg)	87.43 ± 23.29	107.12 ± 17.75	0.016	67.76 ± 3.10	113.52 ± 13.89	0.002
Дијастолни притисак у десној преткомори (mm Hg)	13.90 ± 3.83	6.01 ± 3.65	0.007	14.00 ± 2.49	8.25 ± 5.61	0.014
Коронарни перфузиони притисак (mm Hg)	53.60 ± 18.85	84.33 ± 20.05	0.010	39.00 ± 1.88	100.45 ± 11.41	0.001
Периферна сатурација кисеоником (%)	85.40 ± 7.25	86.70 ± 3.77	0.225	86.22 ± 6.76	88.80 ± 6.23	0.185
Енд експираторни притисак CO ₂ (ETCO ₂)(mm Hg)	15.50 ± 2.33	22.64 ± 3.35	0.056	17.70 ± 3.10	28.70 ± 4.64	0.010

4.3 Хемодинамске карактеристике посматраних група животиња током првих сат времена после успостављања спонтане циркулације

Све животиње које су успешно реанимиране су мониторисане још сат времена. Најзначајније разлике хемодинамских параметара су примећене у 20. минуту након периода кардиопулмоналне ресусцитације (Табела 3). Након кардиопулмоналне ресусцитације, животиње студијске групе су биле више тахикардне од животиња контролне групе; 2 (20%) животиње из контролне групе и 6 (60%) животиња студијске групе су развиле суправентрикуларну тахикардију, али су биле хемодинамски стабилне. Двадесет минута касније, све животиње контролне групе и 3 животиње групе студијске групе су се вратиле у синусни ритам, док су преостале 3 животиње постигле повратак синусног ритма у 32. минуту након периода кардиопулмоналне ресусцитације.

Табела 3. Хемодинамске карактеристике посматраних група животиња током првих сат времена после успостављања спонтане циркулације

Хемодинамски параметри	1 минут након успостављања спонтане циркулације			20 минута након успостављања спонтане циркулације			60 минута након успостављања спонтане циркулације		
	Контролна група	Студијска група	<i>P</i>	Контролна група	Студијска група	<i>P</i>	Контролна група	Студијска група	<i>P</i>
	Откуција срца (у минути)	194.37 ± 44.51	198.00 ± 23.62	0.884	117.71 ± 35.64	188.25 ± 40.20	0.014	154.33 ± 27.30	193.00 ± 13.21
Систолни притисак у аорти (mm Hg)	133.00 ± 28.13	143.75 ± 10.81	0.486	70.14 ± 25.76	123.75 ± 15.98	0.005	94.33 ± 19.65	116.00 ± 12.67	0.133
Дијастолни притисак у аорти (mm Hg)	91.12 ± 19.06	122.50 ± 13.47	0.010	43.14 ± 22.51	96.50 ± 20.28	0.004	69.33 ± 22.05	84.75 ± 4.71	0.220
Средњи артеријски притисак (mm Hg)	105.10 ± 22.89	129.61 ± 11.78	0.014	52.12 ± 24.17	105.67 ± 19.48	0.002	77.38 ± 21.54	94.82 ± 7.67	0.188
Систолни притисак у десној преткомори (mm Hg)	24.50 ± 17.85	14.25 ± 21.57	0.163	16.71 ± 3.77	12.57 ± 3.30	0.115	19.01 ± 2.64	10.50 ± 2.88	0.010
Дијастолни притисак у десној преткомори (mm Hg)	14.37 ± 3.73	10.00 ± 6.53	0.154	11.85 ± 2.91	8.03 ± 4.32	0.108	14.66 ± 1.52	6.75 ± 3.94	0.023
Коронарни перфузиони притисак (mm Hg)	76.75 ± 20.36	112.50 ± 8.34	0.008	31.28 ± 24.80	88.50 ± 18.43	0.003	54.66 ± 21.93	78.00 ± 8.12	0.101
Периферна сатурација кисеоником (%)	88.65 ± 3.20	90.45 ± 3.00	0.643	90.73 ± 3.28	93.10 ± 3.10	0.387	94.50 ± 2.80	95.45 ± 2.40	0.812
Енд експираторни притисак CO ₂ (ETCO ₂)(mm Hg)	27.72 ± 4.16	32.80 ± 3.48	0.224	31.50 ± 3.73	35.67 ± 2.92	0.231	36.60 ± 3.10	40.90 ± 2.90	0.264

Такође, сигнификантна разлика је забележена између две групе у односу на 48-часовно преживљавање. Током ове студије, 3 животиње (30%) контролне групе и 9 животиња (90%) студијскегрупе су преживеле првих 48 сати ($p=0.006$), док је неуролошки исход био знатно бољи код животиња студијске групе (25.00 ± 42.69 и 100.00 ± 0.00 ; $p<0.001$) (Табела 4.)¹⁶⁰. Квантитативна неуролошка процена је рађена 48 часова након експеримента. Неуролошки статус је скорован применом бодовања, помоћу приказане табеле (Табела 4.).

Табела 4. Процена неуролошког статуса

	0 бодова	10 бодова	20 бодова
Постура	Лежи по страни	Покушава устати	Стоји нормално
Ход	Не хода	Атаксично	Нормално
Надражаји	Без одговора	Одговор само на болне дражи	Одговара на све надражаје
Зенице	Мидријаза	Анизокорија	Нормалне
Конвулзије	Генерализоване	Клонично-тоничне	Без конвулзија

5.0 ДИСКУСИЈА

Иако рано препознавање застоја срца, иницирање CPR и ефективна дефибрилација могу повећати шансе за ROSC, више од 100 године се током CPR примењује и адреналин јер се сматра да доприноси, више од свих осталих медикамената, да се шансе за ROSC повећају¹⁶². Досадашња истраживања указују да адреналин јесте повезан само са повећаном шансом за повратак спонтане циркулације и побољшано краткорочно преживљавање, али до сада бенефит у односу на дугорочно преживљавање није демонстрирано¹⁶³. На даље, адреналин је повезан са бројним штетним утицајима на микроциркулацију, церебралну перфузију и постресусцитациону миокардну дисфункцију, који утичу на пост-кардијак аресни синдром и крајњи исход¹⁶⁴⁻¹⁶⁷.

У овој студији су нађене значајне хемодинамске разлике између две групе, које се могу приписати бенефитним ефектима егзогеног глукагона. Најзначајније запажање јесте градуални пораст CPP временом, које започиње првог минута након започињања мера CPR. Највероватније објашњење за ово откриће јесте стимулација отпуштања катехоламина егзогеним глукагоном¹⁶⁸. Комбинацијом адреналина и глукагона може се подстаћи стимулација α -1 адренергичких рецептора који ће, затим, повећати коронарну вазоконстрикцију и периферну венску вазоконстрикцију, чиме се поспешују венски повратак и CPP. Време када CPP почиње расти је први минут након почетка CPR се може објаснити чињеницом да интравенски болус глукагона достиже своју максималну плазма концентрацију унутар првог минута¹⁶⁹. На даље, ако се узме у обзир полуживот интравенски датог глукагона који износи 6,6 – 12 минута код пацијената који нису у аресту, верује се да управо оптималне компресије грудног коша, уз вазоконстриктивне

ефекте комбиноване примене адреналина и глукагона, може утицати на оптималну фармакокинетику ових лекова, тим пре што су највеће хемодинамске вредности забележене пре друге дефирбилације, око другог минута након започињања CPR и двадесетог минута пост-ресусцитационог периода.

Проучавана је и примена другух инотропних и вазопресорних лекова током CPR и у постресусцитационом периоду, како у експерименталним студијама на анималном моделу, тако и кроз обсервационе студије на хуманој популацији. За већину њих се није могао доказати јасан бенефит примене у смислу побољшања дугорочног преживљавања болесника након срчаног застоја. Иако има доказане фармаколошке кардиваскуларне ефекте, примена глукагона самостално или у комбинацији са другим вазоактивним лековима током CPR није довољно проучавана. Инотропни лекови, као што су добутамин или милринон, дефинисани су као лекови који појачавају снагу срчане контракције чиме ће се може увећати срчани аутпут и крвни притисак¹³⁸⁻¹³⁹. Вазопресори, као што су норадреналин и фенилефрин, предоминантно врше вазоконстриктивне утицај на периферне крвне судове и примарно се користе за повећавање средњег артеријског притиска. Разлика између ове две групе лекова често је нејасна. Имајући у виду преклапања фармакодинамских ефеката ових лекова, термин „вазоактивни агенси“ више је погоднији, у смислу давања одговарајућег описа. Вазопресори и инотропи могу бити додатно подељени у три веће субгрупе: катехоламини, инхибитори фосфодиестеразе и калцијум сензитизер (левосимендан). Вазопресин се такође може сматрати потентним вазопресором. Очигледно, вазоактивни агенси приказују значајне разлике у

фармакокинетском и фармакодинамском смислу, због њихових различитих могућности да стимулишу појединачне рецепторе или модулирају посебне ћелијске процесе^{138, 139}.

Катехоламини (симпатикомиметици) су најчешће коришћени вазоактивни агенси у јединицама интензивне неге. У ову групу лекова су укључени и природни катехоламини, попут допамина, норадреналина и адреналина, као и синтетичке супстанце (добутамин, фенилефрин и допексамин). Катехоламини испољавају свој фармаколошки ефекат, најчешће дејством на постганглионске симпатичке завршетке директно, активацијом постсинаптичких адренорецептора, и индиректно, блокирањем сламања или поновног преузимања, или пак стимулацијом стварања или отпуштања ендогених катехоламина. Адренорецептори су широко подељени у алфа (α) и бета (β) подгрупе, и допаминергичне рецепторе. Идентификоване су и друге подгрупе α - (α_1A , α_1B , α_1D , α_2A , α_2B , α_2C), β - (β_1 , β_2 , β_3) и допаминергичних рецептора (DA_1 и DA_2)¹³⁰. Кардиоваскуларно дејство појединих катехоламина зависи од њихових способности и афинитета везивања за адренорецепторе, преодминантно ка α_1 , β_1 , β_2 , и допаминергичне рецепторе¹³¹. Агенси који стимулишу кардијалне β_1 -адренорецепторе (β -агонисти) повећавају срчану фреквенцу и контрактилност срца, што доводи до повећања CO_2 . Стимулација васкуларних α_1 -адренорецептора од стране α -агониста узроке интензивну вазоконстрикцију и повећава системску васкуларну резистенцију, чиме се уједно повећава и средњи артеријски притисак. Иако у ослабљеном миокарду катехоламини могу бити неефективни због десензибилизације и ослабљене регулације β -адренорецептора, феноменом дефинисаним као „толеранција“ или „тахифилакса“. Додатно, релативни афинитети везивања појединих катехоламина за адренорецепторе и њихови последични клинички ефекти могу се смањити у условима хипоксије или ацидозе. Коначно, давање катехоламина захтева

помни мониторинг због озбиљних кардиоваскуларних и метаболичких нуспојава које се могу јавити¹³⁷.

Напред поменути озбиљни недостаци повезани са клиничком употребом катехоламина, као и могућност ослабљене регулације и десензибилизације β -адренорецептора доводе до циљане употребе инотропа, који испољавају своја дејства различитим механизмима као што су PDE инхибиција и, у последње време, калцијум сензитинер (левосимендан). Хемодинамске особине ових агенаса карактеришу се позитивним инотропним и снажним вазодилаторним дејством, чији се комбиновани ефекат дефинише као „инодилација“^{138,139}. Развој толеранције на ове лекове је мање вероватан јер су они независни од адренорецепторске активности. На овај начин, инодилатори се могу показати корисним нарочито када су адренорецептори ослабљени или десензибилизовани у околностима хроничне срчане слабости или пролонгираног давања β -агониста. Додатно, ови агенси се мање узимају у обзир од катехоламина када је реч о изазивања нежељених ефеката повезаних са активитетом адренорецептора (нпр. тахикардија и исхемија миокарда). Иако је вазодилатација најистакнутија карактеристика њихове примене, ефикасни су и код хипотензивних и волумен деплетираних пацијената код којих могу редуковати кардијак аутпут и средњи артеријски притисак. У овом случају, комбинована употреба са катехоламинима може бити неопходна за одржавање средњег артеријског притиска. PDE инхибитори, који се користе у клиничкој пракси укључују деривате бипиридина амринон и милринон, као и имидазолонски еноксимон и пироксимон. Фосфодиестераза III је интрацелуларни ензим, повезан ретикулумом саркоплазме миоцита који инактивира циклични аденозин 3,5-монофосфат (сАМР). Инхибиција овог ензима од стране PDE инхибитора резултираће повећањем

интрацелуларне концентрације cAMP са истовременим повећањем уласка калцијума кроз споре канале. Ово ће у миокарду довести до појачања контрактилитета и изазвати вазодилатацију васкуларних глатких мишића. Додатно, инхибитори PDE такође повећавају степен ресеквестрације калцијума, што доводи до побољшања дијастолне релаксације (луцитропија). Позитивно инотропно дејство левосимендана се испољава због његовог везивања за тропонин С, што појачава интеракцију између актина и филамената миозина без промена интрацелуларне концентрације калцијума. Додатно, овај лек доводи до периферне и коронарне вазодилатације отварајући АТР-сензитивне канале калијума¹³⁸.

Вазопресин (антидиуретски хормон, АДН) је непептидни хормон који се ствара у хипоталамусу и лучи га задњи режањ хипофизе, углавном као одговор на снижење преткоморског притиска (хиповеломија или снижен централни венски притисак), затим због повећаног екстрацелуларног осмоларитета или због повишеног нивоа ангиотензина II¹³⁸. Антидиуретски ефекат вазопресина је посредован стимулацијом рецептора вазопресина типа 2 (V2) и доводи до појачаног бубрежног дукталног пермеабилитета и ресорпције воде. Вазопресин, такође, делује констрикторно на артеријске крвне судове везујући се за V1 рецепторе, што ће при високим дозама имати снажно вазопресорно повећање средњег артеријског притиска, на основу повећања системске васкуларне резистенције. Пресорни ефекат вазопресина се додатно појачава интензивирањем васкуларне осетљивости на норадреналин као и због промене бројних механизма који учествују у патогенези вазодилатације. Занимљиво је да је овај пресорни ефекат остаје релативно очуван током хипоксије и у ацидотичним условима, што се уобичајено јавља током застоја срца или код стања шока било које етиологије¹³⁹. Осим што побољшава средњи артеријски притисак и срчани индекс, терапија вазопресином може редуковати

потребе за катехоламинима, доводећи на тај начин до побољшања коронарног крвотока, снижене кардиотоксичности и појаве од малигнух аритмија Табеле 2 и 3 приказују сажетак кардиоваскуларних ефеката значајних вазоактивних агенаса, под физиолошким условима. У случају изражене периферне вазодилатације (нпр. у септичком шоку) би било потпуно разумно дати агенсе који антагонизују ову вазодилатацију узроковањем вазоконстрикције. Тамо где постоје докази о ослабљеном раду срца, давање инотропа који поспешује овај учинак делује као мудар избор. Адекватност одговора зависи од мноштва фактора, етиологије циркулаторне слабости и системских коморбидитета. Специфични кардиоваскуларни одговори се даље модификују утицајем рефлексивних аутономних промена, након наглих промена крвног притиска, што утиче на срчану фреквенцу, системску васкуларну резистенцију и друге хемодинамске параметре. Поред тога, везано за адренергичну регулацију, вазомоторни тонус је такође преиначен под неурохуморалним утицајем. Ове промене се дешавају посредством и садејством ренин-алдостерон-ангиотензин спреге и локалних медијатора као што су вазопресин, кортикостероиди, нитритни оксиди, ендотелин и еикосаноиди. На даље, системски ефекти вазоактивних супстанци могу знатно варирати од пацијента до пацијента као и међу појединцима у различитим временским интервалима, због чега избор најпогодније супстанце за сваког пацијента би требало да се базира не само на фармаколошким својствима лека, већ и обазривим разматрањем клиничког статуса пацијента¹³⁸. Табела 2 резимира клиничке индикације, стандардне дозе и водеће нуспојаве сигнификантних инотропних и вазопресорних лекова.

У односу на избор одговарајуће супстанце, односно агенса, уколико је стање пацијента хемодинамски нестабилно, статус волумена, вентрикуларна функција и перфузија органа се морају испитати и довести на одговарајући ниво^{141,142}. Инфузиона надокнада течности је пожељна како би се повећао притисак пуњења десног срца, или обрнуто, диуретици и вазодилататори могу се примењивати у лечењу слабости леве коморе. Спроводилац терапије мора титрирати количину уноса течности, као и дозе вазоактивних лекова како би се постигла одговарајућа подршка крвном притиску, кардијак аутпуту и системској перфузији. Као најважније, ако постоји основна болест или стање које је допринело овој кризи кардиоваскуларне дисрегулације, мора се дефинисати и третирати количина уноса течности. Ако постоје налази који говоре у прилог постојања коронарне оклузије, потребна је неодложна реваскуларизација перкутаном интервенцијом или тромболизом. Електролити (нарочито калијум и магнезијум) се морају пратити и надокнађивати, ако за то постоји индикација, како би се редуковала могућност појава дисритмија. Дисритмије се могу лечити стандардним лековима и електротерапијом. Интервенција првог избора код пост-ресусцитационе хипотензије јесте оптимализација притиска пуњења десног срца применом инфузионих течности.

Код пацијената са ниским вредностима средњег артеријског притиска и ниском притиском пуњења срца (централни венски притисак или оклузиони притисак плућне артерије) метода измене течности јесте индикована уз поновно процену притисака и срчаног аутпута. Не постоје научни докази који би подржали постојање разлике између давања кристалоида у односу на колоидне растворе при овој ресусцитацији течностима. Количина течности се мора титрирати у односу на потреба и стање пацијента и не треба се ослањати на друге, већ постојеће, формуле. Ако не постоји разлог дискрепанце између

леве и десне стране функције срца, надокнада течностима се титрира према централном венском притиску. Ресусцитација течностима за инцијални циљ треба да има централни венски притисак најмање од 8 mmHg (12 mmHg код пацијената који су на механичкој вентилацији) и да се спроводи довољно дуго да доведе до побољшања хемодинамског статуса и перфузионог прогреса циљних органа¹⁴¹. Ако хипотензија или хипоперфузија перзистирају и упркос адекватном или оптимизираним прелоаду, започиње се терапија инотропима и/или вазопресорима, кроз централну линију преко инфузионе пумпе, уколико је иста доступна. Нема довољно података који би допустили избор специфичног инотропа код третмана постарестног хемодинамског нестабилитета, и постоји доста контроверзи везано за ову тематику. Потребне су мултицентричне рандомизоване контролисане студије би се фокусирале више на клиничким него на физиолошким исходима. Дакле, клиничка одлука односно процена би се требала користити у комбинацији са постојећим, лимитираним подацима. У недостатку дефинитивних података, а сугестије више спекулативне: неке претпоставке се могу извући из сепсе, јер се постресусцитациони период манифестује синдромом сличном сепси^{141,142}. Избор инотропа, односно вазопресора може се поставити у односу на средњи артеријски притисак, срчану фреквенцу, ехокардиографске процене дисфункције миокарда и сурогатних мерења испоруке кисеоника у ткива, као што су централна венска сатурација кисеоником, клиренс лактата и диуреза¹⁴¹. Клиничари не би требали користити специфичне вредности средњег артеријског притиска који могу, а и не морају ићи у правцу хипотензије, као диктирајуће услове потребе за примену инотропних агенаса. Уместо тога, код сниженог средњег артеријског притиска, знакова слабог срчаног аутпута или хипоперфузије (нпр. хладна и лепљива кожа, хладни екстремитети, смањена диуреза,

измењен ментални статус) одмах треба размотрити примену агресивније интравенске терапије.

У постресусцитационој инотропној подршци, терапија инотропима је индикована у случају пост-кардијак арестне дисфункције миокарда препоручена и код ниских вредности или претпостављеног срчаног аутпута и повишеног или оптимизираниог притиска срчаног пуњења¹⁴¹. У ситуацијама где се бележи умерено снижен средњи артеријски притисак (70 до 80mmHg) уз евидентну ткивну хипоперфузију (као што су смањена диуреза или повишена млечна киселина), сматра се препорученим је дати добутамин , са почетном дозом од 2–5 µg/kg/min.

Cardiovascular effects of vasoactive agents under physiological conditions.

	Effect on hemodynamic parameters			
	HR	CI	SVR	MAP
Vasopressin (Cooper, 2008; Myburgh, 2008)	Variable	None or decrease in higher doses	Increase	Increase
Catecholamines (Cooper, 2008)				
Epinephrine				
≤ 0.2 mcg/kg/min (β ₁ , β ₂)	Increase	Increase	Decrease	Variable
> 0.2 mcg/kg/min (α)	None	None or decrease	Increase	Increase
Norepinephrine (α > β)	Variable	None or decrease	Increase	Increase
Phenylephrine (α)	Decrease	None or decrease	Increase	Increase
Dopamine				
0.5–2 mcg/kg/min (DA)	None	None	None but renal and mesenteric vasodilation	None or decrease
2–5 mcg/kg/min (β ₁)	Increase	Increase	None	None or slight increase
> 10 mcg/kg/min (α)	None	None or decrease	Increase	Increase
Dobutamine (β ₁ , β ₂ > α)	Increase	Increase	Decrease	Variable
PDE inhibitors (Erhardt, 2005; Overgaard and Dzavík, 2008)				
Milrinone, amrinone, enoximone and piroximone	Minimal effect or increase	Increase	Decrease	Minimal effect or decrease
Calcium sensitizers (Overgaard and Dzavík, 2008)				
Levosimendan	None or increase	Increase	Decrease	None or decrease

Abbreviations: CI, cardiac index; HR, heart rate; MAP, mean arterial pressure; SVR, systemic vascular resistance; PDE inhibitors, phosphodiesterase-III inhibitors.

Табела 2. Кардиоваскуларни ефекти значајних вазоактивних супстанци у физиолошким условима⁸³

Significant vasoactive agents, indications, dosing and major side effects; data from this table were taken from (Cooper, 2008; Myburgh, 2008; Overgaard and Dzavik, 2008).

Drug	Indications	Dosing	Major side effects
Epinephrine	Shock (cardiogenic, vasodilatory) Symptomatic bradycardia Cardiac arrest Bronchospasm/anaphylaxis	Infusion: 0.01–0.10 µg/kg/min Bolus: 1 mg IV every 3–5 min IM: (1:1000): 0.1 to 0.5 mg (max 1 mg)	Ventricular arrhythmias Severe hypertension Cardiac ischemia Peripheral ischemia Splanchnic vasoconstriction Arrhythmias Bradycardia Peripheral ischemia Hypertension Severe hypertension Ventricular arrhythmias Cardiac ischemia Tissue ischemia Tachycardia Enhanced AV conduction Ventricular arrhythmias Cardiac ischemia Hypertension Hypotension Reflex bradycardia Hypertension Peripheral ischemia Visceral vasoconstriction Tissue necrosis with extravasation Ventricular arrhythmias Torsade des pointes Hypotension Cardiac ischemia Tachycardia Enhanced AV conduction Hypotension Arrhythmias Hypertension Decreased CO at high doses Cardiac ischemia Severe peripheral ischemia Splanchnic vasoconstriction
Norepinephrine	Shock (vasodilatory, cardiogenic)	Infusion: 0.01–3 µg/kg/min	
Dopamine	Shock (vasodilatory, cardiogenic) HF Symptomatic bradycardia	Infusion: 2.0 to 20 µg/kg/min	
Dobutamine	Shock (vasodilatory, cardiogenic) HF Symptomatic bradycardia	Infusion: 2.0 to 20 µg/kg/min	
Phenylephrine	Hypotension (vagal mediated, medication-induced)	Bolus: 0.1–0.5 mg IV every 10–15 min Infusion: 0.4–9.1 µg/kg/min	
Milrinone	Refractory HF	Loading dose of 50 µg/kg IV over 10 to 30 min followed by infusion of 0.375 to 0.75 µg/kg/min	
Levosimendan	Decompensated HF	Loading dose of 12 to 24 µg/kg IV over 10 min followed by infusion of 0.05 to 0.2 µg/kg/min	
Vasopressin	Shock (vasodilatory, cardiogenic) Cardiac arrest	Infusion: 0.01 to 0.1 U/min (usually 0.04 U/min) Bolus: 40 U IV	

IV, intravenous; IM, intramuscular; max, maximum; and AV, atrioventricular.

Табела 3. Индикације, дозе и нуспојаве значајних вазоактивних супстанци⁸³

Смернице препоручују да се добутамин користи као први лек избора код пацијената који имају адекватан средњи артеријски притисак и низак срчани индекс и/или ниску венску сатурацију, након одговарајуће ресусцитације надокнадом течности. Код свиња, инфузија добутамина од 5 до 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ драматично побољшава систолну (ејекциона фракција леве коморе) и дијастолну (изоволемична релаксација леве коморе) дисфункцију након застоја срца¹⁴³. Примена доза од 2 до 7.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ се повезује са појавом тахикардије, али на потрошњу кисеоника миокарда значајно утиче једино код високих доза (7.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Због чињенице, да може узроковати и вазодилатацију, препоручује се комбинација добутамина са вазоконстрикторима како би се одржао средњи артеријски притисак. Комбинација добутамина и норадреналина стимулише α и β адренергичке рецепторе и препоручени је лек првог избора у третману хипотензивних пацијената у сепси са перзистентно ниским кардијак аутпутотом и ниском централном венском сатурацијом кисеоника.¹²⁴ Вазопресори се свакако морају пажљиво титрирати јер повећање афтерлода може снизити срчани индекс. PDE инхибитори, као што је милринон, представљају могући алтернативни избор за инотропну подршку у околностима постојања дисфункције миокарда. Директно рандомизирано поређење PDE инхибитора и добутамина је ограничено и показује сличне клиничке резултате код срчане слабости или постоперативне подршке након кардиохируршких интервенција. Резултати компаративних студија између добутамина и инхибитора PDE могу бит сажети на следећи начин: добутамин је чист β -адренергички агонист са директним инотропним ефектима и у ниским до средњим дозама појачава контрактилитет и срчани аутпут уз углавном благу системску вазодилатацију. Инхибитори PDE генерално имају подједнак ефекат на повећање срчаног индекса, али показују већи ефекат на снижавање оклузионог притиска

плућне артерије и системске васкуларне резистенције него добутамин, иако инхибитори PDE могу узроковати снажну системску хипотензију и често захтевају истовремено додавање вазоконстриктора¹³⁸. Иако има најпожељнији нуспојавни профил међу β -агонистима, добутамин може повећати потребе миокарда за кисеоником, док инхибитори PDE немају утицај на потрошњу кисеоника миокарда. Добутамин, такође, повећава допремање кисеоника у миокард што чини противтежу ефекту утрощка. Сходно горе наведеном, нема клинички сигнификантних разлика између инхибитора PDE и добутамина, у смислу изазивања исхемије миокарда. Студије генерално показују да инхибитори PDE имају исти или слабији ефекат на повећање фреквенце срца. Добутамин захтева β -рецепторе за своја инотропна својства. Ово може бити од значаја код пацијената који узимају бета блокаторе, док је одговор β -адренергичких рецептора често ослабљено у срчаној слабости изазваној десензибилизацијом, као и смањеним дензитетом рецептора¹⁴⁵. С друге стране, инхибитори PDE као што је милринон, делујући кроз не- β -адренергичке механизме, нису повезани са смањеном ефикасношћу (толеранцијом) и продуженом употребом^{138,139}. Ипак, толеранција на добутамин се неће појавити унутар 48 до 72h од почетка давања и инотропна подршка би требала бити краткорочни третман до успостављања дефинитивне терапије или механичке подршке (нпр. апарат за подршку комора). Потенцијални недостатак је дуго време полураспадања инхибитора PDE у поређењу са добутамином, као нежељена реакције у виду тахиаритмија које ће касније нестати код прекида давања инхибитора PDE^{138,139}. Неколико студија је показало да инхибитори PDE имају адиктивни ефекат у комбинованој примени са добутамином због чега се ове супстанце могу комбиновати када се одговарајући срчани индекс не може обдржати појединачном применом ових агенаса. Левосимендан, нон-адренергички

инотропни сензитизер, може побољшати контрактилност миокарда, без повећавања потребе за кисеоником и изазвати периферну и коронарну вазодилатацију.

Левосимендан може побољшати контрактилну функцију ошамућеног миокарда. У експерименталним студијама, левосимендан има потенцијал побољшања постресусцитационе миокардне функције, и као такав је преложен да буде алтернатива добутамину код збрињавања постресусцитационе миокардне дисфункције¹⁴⁶. Експериментална студија на свињама је истраживала ефекте левосимендана у поређењу са адренергичним добутамином у третману постресусцитационе миокардне дисфункције. Левосимендан (доза пуњења од 20 mcg/kg у 10 min праћен инфузијом 0.4 mcg/kg/min) и добутамин (инфузија од 5 mcg/kg/min) дала је компарабилна повећања срчаног аутпута, иако је левосимендан показао значајно већу ејекциону фракцију леве коморе и промене у фракционалној регији у поређењу са добутамином и плацебом физиолошког раствора. Код пацова, левосимендан (доза пуњења од 12mcg/kg током 10min, праћено инфузијом од 0.3 mcg/kg/min) и добутамин (инфузија у дози од 3 mcg/kg/min) је изазвао компарабилни пораст срчаног аутпута и постепен пораст притиска у левој комори¹⁴⁷. Мора се напоменути да је администрација левосимендана резултирала смањењем фреквенце срца и мањим порастом дијастолног притиска леве коморе у поређењу и са добутамином и са плацебом, док је трајање постресусцитационог преживљавања било значајно повећано са левосименданом.

Везано за посресусцитациону терапију вазопресорима, постресусцитациона дисфункција миокарда је често надограђена ексцесивном вазодилатацијом која доприноси одржавању хипотензије и може захтевати примену вазопресора након надокнаде

волумена. У случајевима нарочито ниских вредности средњег артеријског притиска или код постојања хипотензије или постојеће хипоперфузије, комбиновање учинка инотропа/вазопресора постаје неопходно како би се одржала системска перфузија и сачувале перформансе циљних органа¹³⁸. Допамин се углавном користи као лек првог избора у погледу на његове мешане вазопресорне и инотропне ефекте. У рефракторним случајевима, норадреналин се може користити због ефекта вазоконстрикције, како би се сачувала перфузија виталних органа. Оба су препоручена као први избори вазопресорних супстанци за корекцију хипотензије код сепсе¹⁴⁴. Допамин повећава средњи артеријски притисак и кардијак аутпут, примарно због повећања строке волумена и фреквенце срца, али чешће узрокује тахикардије и више је аритмоген. Норадреналин повећава средњи артеријски притисак, због својих вазоконстриктивних ефеката, са мало утицаја на фреквенцу срца и мањим повећањем ударног волумена у односу на добутамин. Алтернативе укључују адреналин и периферни вазоконстриктор, фенилефрин. Адреналин се сматра подједнако ефикасним, али може бити повезан са нежељеним ефектима (тахикардија, као и редукција висцералног протока и хиперлактемија). Адреналин се препоручује као први алтернативни избор у септичном шоку који слабо реагује на норадреналин или допамин¹⁴⁴. Фенилефрин, дат самостално, је адренергични агенс који је најређе изазвати тахикардије, али као чист, овај вазопресор очекивано ће смањити ударни волумен.

Претпоставља се да је неадекватан ниво вазопресина делом одговоран за хипотензију код сепсе¹⁴⁸. Слично томе, значај вазопресина у застоју срца је први препознат у студијама прехоспиталних пацијената са застојем срца, код којих су нађени повишене вредности вазопресина у успешно оживљеним пацијентима. Из тих разлога, али

и због другачијег механизма деловања, вазопресин представља други могући избор код пацијената који не реагују на симпатикомиметичке аminer. У стањима норадреналин рефракторног септичког шока, ниске дозе вазопресина од 0.01– 0.04 јединица/min се могу додати норадреналину, уз очекивање ефекта који је еквивалентан дејству самог норадреналина. Веће дозе вазопресина се не препоручују јер су оне повезане са кардијалном, дигиталном и висцералном исхемијом. Једна ретроспективна студија је истражила утицај ефеката суплементарне аргинин вазопресин инфузије (4 IU/h) код 23 пацијента са посткардијак арестном срчаном слабошћу који нису реаговали на стандардну хемодинамску терапију¹⁴⁹. Аргинин вазопресин је значајно повећао средњи артеријски притисак и успешно преокрнуо срчану слабост која није реаговала на стандардну терапију у 90% пацијената. Осим тога, аргинин вазопресин је умањио потребе ка норепинфрину, епинфрину и милринону.

Код постресусцитационе вазоактивне подршке у посебним условима, тојест у ситуацијама где постресусцитациони претрага открива доказе слабости леве коморе са оверлодом волумена (висок централни венски притисак ики оклузиони притисак плућне артерије) која се испољава пулмоналном и/или системском конгестијом, давање интравеских диуретика је индиковано, уз додатак интравенских вазодилататора по потреби. Не постоје докази о бенефиту рутинске употребе вазоактивних супстанци код пацијената који имају акутну слабост срца само због конгестије. Смернице за дијагнозу и збрињавање срчане слабости у одраслих истичу да код знакова ниског минутног волумена уз периферну вазоконстрикцију и олигурију које су присутне упркос корекцији и искључивању хиповолемије као и код пацијената који не реагују на вазодилататоре и

диуретике, инотропи (допамин, добутамин, милринон) могу бити потребни како би се одржала системска перфузија и сачувале особине крајњих органа док се разматра дефинитивна терапија¹⁵⁰. Вазопресори (норадреналин) нису препоручени као лекови првог избора и једино су индиковани код кардиогеног шока, у случајевима када комбинација давања инотропа и надокнада волумена не успе вратити вредности систолног крвног притиска на 90 mmHg уз неадекватну перфузију органа упркос побољшању минутног волумена¹³⁸. Левосимендан може бити учинковит код пацијената са хроничном декомпензацијом срца или пост-оперативном дисфункцијом миокарда, након кардиохируршке интервенције и представља алтернативу за пацијенте који су на терапији бета-блокаторима. Може се дати у болусу (3–12 µg/kg), током 10 минута, праћен континуираном инфузијом (0.05–2.0 µg/kg/min за 24h)¹⁴⁶.

Болест коронарних артерија је у већини случајева присутна код пацијената који су доживели застој срца прехоспитално, где је акутни инфаркт миокарда најчешћи узрок изненадне срчане смрти. Вазоактивне супстанце су рутински коришћене код изражених хипотензија које се јављају као компликација акутног инфаркта миокарда, односно као мост ка дефинитивном збрињавању (перкутана интервенција или тромболитичка терапија). У кардиогеном шоку који може бити једна од компликација акутног инфаркта миокарда, тренутно актуелне смернице се базирају на мишљењу експерата, препоручују допамин или добутамин као лекове првог избора код умерене хипотензије (систолни крвни притисак 70 до 100mmHg) и норадреналин као препоручену терапију за тешку хипотензију (систолни крвни притисак испод 70 mmHg)¹⁵¹. Умерене дозе допамина или добутамина долазе у обзир када треба максимализовати инотропију и избећи ексцесивну α₁-адренергичку стимулацију која би довела до исхемије циљних органа. Занимљиво је да

умерене дозе комбинације медикамената (7.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) потенцијално могу бити учинковитије и смањити нуспојаве, у поређењу са појединачним максималним (15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) било којим појединачним супстанцама. Добутамин, такође, може побољшати перформансе миокарда након ексцесивног давања течности и у стањима са ниским минутним волуменом који је настао исхемијом десне коморе¹⁵². Уз додатно антиромботични ефекат поред постојећег пресорног, норадреналин може бити оптималан избор код пацијената са тешком хипотензијом или рефракторном на средње дозе допамина или допамин/добутамина. Норадреналин има предност у односу на адреналин, који касније може погоршати лактатну ацидозу и поспешити настанак тромбозе у коронарној васкулатури¹⁵³. Вазопресин је други обећавајући агенс, што оправдава и студија која је испитивала употребу вазопресина у кардиогеном шоку, након акутног инфаркта миокарда. Овај агенс је показао дејство на подизање средњег артеријског притиска, без лошег утицаја на срчани индекс (минутни волумен) и већ притисак. Занимљиво је, да су две велике студије показале да употреба левосимендана доводи до побољшања хемодинамске функције у поређењу са добутамином, у кардиогеном шоку и инфаркту миокарда, и умањује краткотрајни морталитет иако се дефинитивни исходом-базирани резултати код критичних пацијената и даље чекају.

У односу на ресусцитациони исход третмана инотропима и вазопресином према рандомизованим контролисаним студијама о коришћењу вазоактивних супстанци, нема поузданих доказа који би ишли у прилог опоравку пацијената. У недостатку ових података, крајњи циљеви постресусцитационе неге се морају ставити на приоритетно место, док улога терапије инотропима и вазопресора се може задржати у смислу

супортивне терапије, како би се третирали одређени поремећаји. Базирано на лимитираним доказима који су на располагању, сврсисходни циљеви пост-кардијак арестног синдрома укључују средњи артеријски притисак од 65 до 100 mmHg (узевши у обзир пацијентов нормалан крвни притисак, узрок застоја срца и степен озбиљности дисфункције миокарда), централни венски притисак од 8 до 12 mmHg, сатурацију кисеоника централне вене од 70%, диурезу од 1 mL/kg/h, као и нормалан или снижен ниво серумских или крвних лактата¹³⁸. Сврха концентрације хемоглобина током пост-кардијакарестног синдрома је и даље непозната и мора се истражити. Циљеви третмана се морају прилагодити у односу на клиничку слику и специфичности пацијената и према индивидуалним, раније постојећим болестима, као што је на пример хипертензија и остале варијације које се увек морају узети у обзир.

Адекватна надокнада волумена јесте фундаментални аспект хемодинамског третмана пацијената, која се под идеалним околностим треба постићи пре примене вазопресора и инотропа. Међутим, употреба ових агенаса јесте често неопходан саставни део мера хитних поступака. Мерење вредности централног венског притиска јесте један од најбољих показатеља надокнаде течности, иако се не сме заборавити стално претећа патологија која може довести до пораста централног венског притиска, независно од статуса волумена. Степен администрације течности се треба смањивати постепено, када је притисак пуњења срца (централни венски притисак или оклузиони притисак плућне артерије) повећан, без хемодинамског побољшања. Предложено је, да се вазопресори и инотропи титрирају одвојено, у зависности од циљева који се желе постићи. Вазопресори се дају до висине дозе која ће одржавати средњи артеријски притисак, док се инотропи дају док се не постигне жељени ефекат испоруке кисеоника. Расположиви маркери

микроваскуларне перфузије и испоруке кисеоника укључују мешану венску сатурацију кисеоником, сатну диурезу, ниво лактата и биохемијске маркере реналне функције. Када се достигне жељени притисак и постоје јасни показатељи побољшања метаболичког статуса, требају се уложити велики напори за укидање давања вазопресина и инотропа уз надокнаду волумена, без дозвољавања поновног поремећаја ауторегулације. Перзистирање реверзibilне вазопресорне зависности се бележила до 72h након прехоспиталног застоја срца, упркос оптимизацији прелода и опорављања глобалне миокардне дисфункције¹⁵⁴.

Терапија вазопресорима се започиње како би се побољшала животно угрожавајућа постресусцитациона хипотензија која јесте предиктор смртог исхода интрахоспитано и повезана са смањењем функционалног статуса преживелих¹⁵⁵, иако је постресусцитациона циркулаторна подршка карактерисана симултаном потребом адекватне перфузије пост-исхемичног мозга, без оптерећивања пост-исхемијског срца. Оптималне вредности средњег артеријског притиска код пост-кардијак арестних пацијената нису дефинисане постојећим проспективним клиничким студијама¹⁵⁶. Ранији коморбидитети се могу размотрити као најподобнији нивои средњег артеријског притиска¹⁴¹. Ове процене морају узети у обзир могућност да пацијент долази из окружења или је животне доби где је хипертензија превалентна, односно од потврђене хипертензије фундоскопом или пак постојањем хипертрофије леве коморе. Оптимални средњи артеријски притисак у пост-кардијак аресном периоду може бити независан од трајања застоја срца, где више вредности притиска морају прећи потенцијал „no-reflow“ феномена посматраног у току петнаестоминутног периода нетретираног застоја срца. Углавном, вредности средњег артеријског притиска се требају одржавати на вредностима 80mmHg код старијих

одраслик или на 60mmHg код млађих и раније здравих пацијената. Код пацијената који су раније имали хипертензију, одговарајући ниво систолног крвног притиска би требало одржавати на испод 30 mmHg од пре-арестних вредности¹⁴¹.

Недостатком података, титрација инотропа би требала бити вођена адекватном перфузијом и одговарајућим снабдевањем кисеоником циљних органа. Равнотежа између системске испоруке кисеоника и његове потрошње се може пратити индиректно, преко мешане-венске или централно-венске сатурације кисеоника. Контрадикторно је да део пост-кардијак арестних пацијената има повећан ниво централне-венске или мешане-венске сатурације кисеоником, упркос неадекватне испоруке кисеоника у ткива¹⁵⁷. Овај феномен се дефинише као “венска хипероксија” и чешћи је у пацијената који су добили високе дозе адреналина, и могу се приписати смањеној утилизацији кисеоника у ткивима због микроциркулаторних, односно митохондријалних поремећаја. Додатни сурогати за испоруку кисеоника укључују диурезу, ниво лактата у серуму или крви, као и клиренс лактата¹⁴¹. Корисност мерења диурезе може бити ограничена присуством акутне или хроничне реналне инсуфицијенције. Нормални или снижени нивои лактата у серуму или крви су пожељни, али се мора истаћи и чињеница да једно мерење не даје поуздане резултате, јер су концентрације лактата повишене у раној фази по повратку спонтане циркулације због генерализоване исхемије читавог организма код застоја срца. Клиренс лактата је повезан са исходом код пацијената који имају повратак спонтане циркулације након прехоспиталног застоја срца^{158,159}, иако на ниво клиренса утичу и конвулзивни напади, ексцесивне мишићне активности, инсуфицијенција јетре и хипотермија.

У односу на утицај глукагона на миокард, сам глукагон јесте регулаторни хормон са екстензивним историјским кардиоваскуларним фармаколошким истраживањем, његови ефекти током CPR су и даље непознати. Niemann и сарадници су се бавили ефектима глукагона током 19 епизода посткаунтершок-асистолије и електричне активности без пулса и установили да је глукагон утицао на повратак спонтане циркулације, првенствено, због својих утицаја на интринсик пејсмејкер пражњење које није било повезано са значајним променама у коронарној перфузији или протоку током CPR. Аутори су запазили да код нешокабилних ритмова, глукагон може бити кориснији од адреналина, првенствено, због његових кардиотоничних ефеката који нису адренергички посредовани¹⁷⁰.

Значајне хемодинамске разлике су запажене између две групе након повратка спонтане циркулације, и већина јесте забележена на крају непосредне пост-арестне фазе. У миокарду, глукагон активира аденил-циклазу, премошћивањем бета-адренергичне стимулације, што резултира стварањем цикличног аденозин-монофосфата, а највероватније и цикличног гуанозин-монофосфата, што ће узроковати позитиване инотропне и хронотропне ефекте, као и стимулацију антиагрегационих ефеката^{166,168}.

Ови ефекти могу дати клиничке бенефите у односу на пост-кардијак арестну миокардну дисфункцију и снажну вазодилатацију која се секундарно појављује као резултат генерализованог инфламаторног синдрома¹⁷¹.

Неколко различитих студија јесте доказало да глукагон побољшава срчани аутпут и индекс, симптомологију, као и уринарни аутпут код пацијената са срчаном слабошћу или код хеморагичног шока^{172, 173}. Глукагон поспешује коришћење глукозе у миокарду, као и синтезу аденозин-трифосфата, убрзавајући опоравак оксидативне фосфорилације и

повећање интрацелуларне рН вредности, које ће побољшати функцију и хомеостазу миокардних ћелија¹⁶⁶. Субинотропне концентрације глукагона су запажене да дају инсулин-сличне кардиопротективне ефекте у хипоксичном миокарду¹⁷⁴, док се глукагон и инсулин не супротстављају једно другом у срцу, већ се међусобно подстичу у смислу метаболизма самог миокарда¹⁷⁵.

Узимајући у обзир кратко време полуживота глукагона, давање континуиране инфузије у пост-арестном периоду може бити неопходно како би се постигла стабилност стања микарда. У нашој студији смо користили појединачне болус дозе глукагона, што јесте било довољно како за повратак спонтаног перфузорног ритма, тако и за пост-кардијак арестну хемодинамску оптимализацију, што може бити објашњено вероватним смањеним пост-кардијак арестним елиминисањем лекова, као и чињеницом да је глукагон дат у препорученој дози која се примењује код људи. Такође, адреналин који се користио током CPR, такође, делимично утиче на симпатичку активацију и повећање концентрације глукагона. Нису забележени нежељени ефекти овердозе глукагоном¹¹.

Постоји снажна веза између високих вредности нивоа глукозе у крви, након ресусцитације код срчаног застоја, и лошег неуролошког исхода. Очекивало би се да примена глукагона који доводи до повећања концентрације глукозе у крви може имати штетан ефекат на крајњи исход срчаног застоја. Једна рандомизована контролисана студија у интензивној јединици кардиохирургије показала је да строга контрола глукозе у крви (4.4–6.1mmol/l или 80–110mgdl/l) применом инсулина, може редуковани хоспитални морталитет код одраслих пацијената, док је друга студија исте групе пацијената у

јединицама интензивне неге показала да нема побољшања морталитета при примени строго контролисаних нивоа глукозе. Резултати још једне рандомизоване студије у пацијената реанимираних од ОНСА са вентрикуларним фибрилацијом, показали су да стриктна контрола нивоа глукозе (72–108mgdl/1 или 4–6mmol/1) није довела до повећаног процента преживљавања пацијената, у поређењу са умерено контролисаним нивоом глукозе (108–144mgdl/1 или 6–8mmol/1), што се потврђује чињеницом да се више епизода хипогликемије бележило у групи са стриктном контролом глукозе, него у групи где се вршила умерена контрола нивоа глукозе. Велика рандомизована студија указала је на чињеницу да је интензивна контрола глукозе (4.5–6.0mmol/1), за разлику од конвенционалне контроле глукозе у крви (10mmol/1 или мање) код пацијената на општој интензивној нези, бележила пораст тромесечног морталитета пацијената са интензивном контролом глукозе¹⁷⁹. С друге стране, једна новија клиничка студија и две мета-анализе показале су да нема сигнификантне разлике у морталитету између пацијената са строго контролисаним нивоом глукозе и пацијената са конвенционално контролисаним нивоом глукозе, али је нађено, да строга контрола глукозе јесте повезана са сигнификантно повећаним ризиком за појаву хипогликемије¹³⁰. Нагла хипогликемија је повезана са порастом морталитета пацијената у критичном стању, а коматозни пацијенти су нарочито угрожени ако се хипогликемија на време не препозна. Постоје неки докази да, без обзира на циљане вредности, варијабилитет у вредностима глукозе јесте повезан са морталитетом. Базирано на доступним подацима, ниво глукозе у крви, након повратка спонтане циркулације, треба одржавати у вредностима $\leq 10\text{mmol/l}$ или 180mgdl/l ⁵⁶. Хипогликемија се свакако мора избегавати и предупредити, а стриктна контрола вредности глукозе се не би требала примењивати у одраслих пацијената са повратком спонтане циркулације, након застоја

срца због повећаног ризика од појаве хипогликемије¹³⁰. Примена глукагона у нашој студији није довела до повећања морталитета, нити лошијег неуролошког исхода. Иако нивое гликемије нисмо пратили сматрамо да је бољем неуролошком исходу допринело спречавање флукуација у нивоу глукозе у крви, а посебно избегавање стања хипогликемије у студијској групи, што се може приписати ефектима глукагона.

Отпуштање инсулина након давања глукагона може индуковати и хипокалијемiju, те се из ових разлога пацијентима треба мониторисати како на хипогликемију, тако и хипокалијемiju током пост-ресусцитационог периода.

Oshima и сарадници су у свом истраживању испитивали корелацију глукагона и неуролошког исхода у пост-кардијак ареснтних пацијената¹⁷⁸. Њихови резултати говоре у прилог томе да је повећана концентрација глукагона након CPR везана за исхемични период, степен реперфузионог стреса симпатички диригованом активацијом, док с друге стране може потенцијално узроковати хипергликемију која може бити повезана са неповољним неуролошким исходом.

Иако током ове студије нисмо били у могућности мерити пост-кардијак аресне концентрације глукагона, претпоставља се да су ове вредности повишене, као што поменуто. У сваком случају, све животиње студијске групе су биле неуролошки интактне након 48 сати.

Током ове студије, 3 животиње из контролне групе и 9 животиња студијске групе су преживеле 48 сати, док је неуролошко испитивање било сигнификантно боље код животиња студијске групе. Највероватније објашњење за бољи неуролошки исход студијске групе јесте хемодинамска оптимализација, како током CPR, тако и у пост-

ресусцитационом периоду, која јесте побољшала церебрални перфузиони притисак и утицала на рани повратак и успостављање церебралног метаболизма¹⁶⁷. Иако егзогени глукагон повећава ниво шећера у крви и хипергликемија јесте удружена са повећањем смртности и појавом инфекција код животно угрожених пацијената^{176,177}, мало је вероватно да пост-ресусцитациона хипергликемија има штетни утицај на неуролошки исход, јер примена глукагона узрокује рефлексно отпуштање инсулина¹¹.

Иако током ове студије нисмо били у могућности мерити пост-кардијак арестне концентрације глукагона, претпоставља се да су ове вредности повишене, као што поменуто. У сваком случају, све животиње студијске групе су биле неуролошки интактне након 48 сати.

Препознато је неколико лимитација током ове експерименталне студије. Најпре, величина узорка је исувише мала да би се са сигурношћу могле препознати разлике у односу на ROSC. Затим, екперимент је спроведен на здравим животињама, без икаквих обољења. Ово је тешко вероватно код застоја срца хумане популације, који у највећем броју случајева имају различите коморбидитете.

6.0 ЗАКЉУЧАК

У односу на радне хипотезе испитивања, дошло се до следећих закључака:

1. Примена глукагона током CPR је скратила време успостављања ROSC.
2. Примена глукагона током CPR је побољшала контактилност миокарда после срчаног застоја.
3. Примена глукагона током CPR је поправила постарестну миокардну дисфункцију и на основу добијених параметара вероватно има утицај на развој постзастојног синдрома.
4. Примена глукагона током CPR може поправити исход CPR.

На основу горе описаног, може се закључити да је, у овом експерименталном свињском моделу срчаног застоја по типу вентрикуларне фибрилације, додаток глукагона адреналину довео до одржавања повећаног коронарног и церебралног перфузионог притисак и бољих хемодинамских параметара током CPR и у пост-кардијак арестном периоду, што је резултирао повећањем процента преживљавања и интактним, односно у односу на контролну групу, бољим неуролошим исходом.

Литература:

1. Póttgen HA, Pantle H, Geocadin RG: Management of cardiac arrest patients to maximize neurologic outcome. *Curr Opin Crit Care* 2009;15:118-24
2. Wolfrum S, Pierau C, Radke PW, Schunkert H, Kurowski V: Mild therapeutic hypothermia in patients after out-of-hospital cardiac arrest due to acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing immediate percutaneous coronary intervention. *Crit Care Med* 2008;36:1780-6
3. Girotra S, Nallamothu BK, Spertus JA, Li Y, Krumholz HM, Chan PS; American Heart Association Get with the Guidelines–Resuscitation Investigators: Trends in survival after in-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2012; 367:1912-20
4. Wolfrum S, Pierau C, Radke PW, Schunkert H, Kurowski V: Mild therapeutic hypothermia in patients after out-of-hospital cardiac arrest due to acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing immediate percutaneous coronary intervention. *Crit Care Med* 2008;36:1780-6
5. Nolan JP, Soar J: Postresuscitation care: entering a new era. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:216-22
6. Jacobs IG, Finn JC, Jelinek GA, Oxer HF, Thompson PL: Effect of adrenaline on survival in out-of-hospital cardiac arrest: A randomised double-blind placebo-controlled trial. *Resuscitation* 2011;82:1138-43
7. Hagihara A, Hasegawa M, Abe T, Nagata T, Wakata Y, Miyazaki S: Prehospital epinephrine use and survival among patients with out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA* 2012;307:1161-8

8. Olasveengen TM, Wik L, Sunde K, Steen PA: Outcome when adrenaline (epinephrine) was actually given vs. not given - post hoc analysis of a randomized clinical trial. *Resuscitation* 2012;83:327-32
9. Larabee TM, Liu KY, Campbell JA, Little CM: Vasopressors in cardiac arrest: a systematic review. *Resuscitation* 2012;83:932-9
10. Pollack CV: Utility of glucagon in the emergency department. *J Emerg Med* 1993;11:195-205
11. White CM: A review of potential cardiovascular uses of intravenous glucagon administration. *J Clin Pharmacol* 1999;39:442-7
12. Newman BR, Schultz LK: Epinephrine-resistant anaphylactic shock in a patient taking propranolol hydrochloride. *Ann Allergy* 1981;47:35-7
13. Zaloga GP, DeLacey W, Holmboe E, Chernow B: Glucagon reversal of hypotension in a case of anaphylactic shock. *Ann Intern Med* 1986;105:65-6
14. Perkin RM, Anas NG: Mechanisms and management of anaphylactic shock not responding to traditional therapy. *Ann Allergy* 1985;54:202-208
15. Sheffer AL: Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:227-33
16. Diamond G, Forrester J, Danzig R, Parmley WW, Swan HJ: Haemodynamic effects of glucagon during acute myocardial infarction with left ventricular failure in man. *Br Heart J* 1971;33:290-5
17. Murtagh JG, Binnion PF, Lal S, Hutchison KJ, Fletcher E: Haemodynamic effects of glucagon. *Br Heart J* 1970;32:307-15

18. Buniatian AA, Meshcheriakov AV, Trekova NA, Tumasov VM, Sandrikov VA: Use of glucagon for the treatment of acute cardiac insufficiency during open-heart surgery. *Kardiologiia* 1975;15:79-85
19. Riabinin VA, Golikov AP: Combined use of glucagon and strophanthin in myocardial infarct complicated by severe cardiac insufficiency. *Kardiologiia* 1978;18:62-8
20. Winokur S, Nobel-Allen NL, Lucchesi BR: The positive inotropic effect of glucagon in the chronically failed right ventricle as demonstrated in the isolated cat heart. *Eur J Pharmacol* 1975;32:349-56
21. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. *Lancet* 1997;349:1269–76.
22. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task force of the European Society of Cardiology on cardiovascular mortality and morbidity statistics in Europe. *Eur Heart J* 1997;18:1231–48.
23. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001;104:2158–63.
24. Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, Rea TD. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. *Resuscitation* 2005;67:75–80.
25. Nichol G, Thomas E, Callaway CW, et al. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA* 2008;300:1423–31.
26. Hollenberg J, Herlitz J, Lindqvist J, et al. Improved survival after out-of-hospital cardiac arrest is associated with an increase in proportion of emergency crew—witnessed cases and bystander cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* 2008;118:389–96.

27. Iwami T, Nichol G, Hiraide A, et al. Continuous improvements in “chain of survival” increased survival after out-of-hospital cardiac arrests: a large-scale population-based study. *Circulation* 2009;119:728–34.
28. Cobb LA, Fahrenbruch CE, Olsufka M, Copass MK. Changing incidence of out-of-hospital ventricular fibrillation, 1980–2000. *JAMA* 2002;288:3008–13.
29. Rea TD, Pearce RM, Raghunathan TE, et al. Incidence of out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol* 2004;93:1455–60.
30. Vaillancourt C, Verma A, Trickett J, et al. Evaluating the effectiveness of dispatch-assisted cardiopulmonary resuscitation instructions. *Acad Emerg Med* 2007;14:877–83.
31. Agarwal DA, Hess EP, Atkinson EJ, White RD. Ventricular fibrillation in Rochester, Minnesota: experience over 18 years. *Resuscitation* 2009;80:1253–8.
32. Ringh M, Herlitz J, Hollenberg J, Rosenqvist M, Svensson L. Out of hospital cardiac arrest outside home in Sweden, change in characteristics, outcome and availability for public access defibrillation. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2009;17:18.
33. Cummins R, Thies W. Automated external defibrillators and the Advanced Cardiac Life Support Program: a new initiative from the American Heart Association. *Am J Emerg Med* 1991;9:91–3.
34. Waalewijn RA, Nijpels MA, Tijssen JG, Koster RW. Prevention of deterioration of ventricular fibrillation by basic life support during out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2002;54:31–6.
35. Weisfeldt ML, Sitlani CM, Ornato JP, et al. Survival after application of automatic external defibrillators before arrival of the emergency medical system: evaluation in the resuscitation outcomes consortium population of 21 million. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1713–20.

36. van Alem AP, Vrenken RH, de Vos R, Tijssen JG, Koster RW. Use of automated external defibrillator by first responders in out of hospital cardiac arrest: prospective controlled trial. *BMJ* 2003;327:1312.
37. Sandroni C, Nolan J, Cavallaro F, Antonelli M. In-hospital cardiac arrest: incidence, prognosis and possible measures to improve survival. *Intensive Care Med* 2007;33:237–45.
38. Meaney PA, Nadkarni VM, Kern KB, Indik JH, Halperin HR, Berg RA. Rhythms and outcomes of adult in-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med* 2010;38:101–8.
39. Proceedings of the 2005 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care science with Treatment Recommendations. *Resuscitation* 2005;67:157–341.
40. International Liaison Committee on Resuscitation. International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Circulation* 2005;112(Suppl. III):III-1–136.
41. Valenzuela TD, Roe DJ, Cretin S, Spaite DW, Larsen MP. Estimating effectiveness of cardiac arrest interventions: a logistic regression survival model. *Circulation* 1997;96:3308–13.
42. Holmberg M, Holmberg S, Herlitz J. Factors modifying the effect of bystander cardiopulmonary resuscitation on survival in out-of-hospital cardiac arrest patients in Sweden. *Eur Heart J* 2001;22:511–9.
43. Holmberg M, Holmberg S, Herlitz J, Gardelov B. Survival after cardiac arrest outside hospital in Sweden. Swedish Cardiac Arrest Registry. *Resuscitation* 1998;36:29–36.

44. Waalewijn RA, Tijssen JG, Koster RW. Bystander initiated actions in out-of- hospital cardiopulmonary resuscitation: results from the Amsterdam Resuscitation Study (ARREST). *Resuscitation* 2001;50:273–9.
45. SOS-KANTO Study Group. Cardiopulmonary resuscitation by bystanders with chest compression only (SOS-KANTO): an observational study. *Lancet* 2007;369:920–6.
46. Iwami T, Kawamura T, Hiraide A, et al. Effectiveness of bystander-initiated cardiac-only resuscitation for patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2007;116:2900–7.
47. Weaver WD, Hill D, Fahrenbruch CE, et al. Use of the automatic external defibrillator in the management of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1988;319:661–6.
48. Auble TE, Menegazzi JJ, Paris PM. Effect of out-of-hospital defibrillation by basic life support providers on cardiac arrest mortality: a metaanalysis. *Ann Emerg Med* 1995;25:642–58.
49. Stiell IG, Wells GA, Field BJ, et al. Improved out-of-hospital cardiac arrest survival through the inexpensive optimization of an existing defibrillation program: OPALS study phase II. Ontario Prehospital Advanced Life Support. *JAMA* 1999;281:1175–81.
50. Stiell IG, Wells GA, DeMaio VJ, et al. Modifiable factors associated with improved cardiac arrest survival in a multicenter basic life support/defibrillation system: OPALS Study Phase I results. Ontario Prehospital Advanced Life Support. *Ann Emerg Med* 1999;33:44–50.
51. Caffrey S. Feasibility of public access to defibrillation. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:195–8.
52. O’Rourke MF, Donaldson E, Geddes JS. An airline cardiac arrest program. *Circulation* 1997;96:2849–53.
53. Page RL, Hamdan MH, McKenas DK. Defibrillation aboard a commercial aircraft. *Circulation* 1998;97:1429–30.

54. Valenzuela TD, Roe DJ, Nichol G, Clark LL, Spaite DW, Hardman RG. Outcomes of rapid defibrillation by security officers after cardiac arrest in casinos. *N Engl J Med* 2000;343:1206–9.
55. Waalewijn RA, de Vos R, Tijssen JG, Koster RW. Survival models for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation from the perspectives of the bystander, the first responder, and the paramedic. *Resuscitation* 2001;51:113–22.
56. Deakin CD, Nolan JP, Soar J, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2010;81:1305–52.
57. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation* 2008;79:350–79.
58. Engdahl J, Abrahamsson P, Bang A, Lindqvist J, Karlsson T, Herlitz J. Is hospital care of major importance for outcome after out-of-hospital cardiac arrest? Experience acquired from patients with out-of-hospital cardiac arrest resuscitated by the same Emergency Medical Service and admitted to one of two hospitals over a 16-year period in the municipality of Goteborg. *Resuscitation* 2000;43:201–11.
59. Langhelle A, Tyvold SS, Lexow K, Hapnes SA, Sunde K, Steen PA. In-hospital factors associated with improved outcome after out-of-hospital cardiac arrest. A comparison between four regions in Norway. *Resuscitation* 2003;56:247–63.

60. Carr BG, Goyal M, Band RA, et al. A national analysis of the relationship between hospital factors and post-cardiac arrest mortality. *Intensive Care Med* 2009;35:505–11.
61. Liu JM, Yang Q, Pirrallo RG, Klein JP, Aufderheide TP. Hospital variability of out-of-hospital cardiac arrest survival. *Prehosp Emerg Care* 2008;12:339–46.
62. Carr BG, Kahn JM, Merchant RM, Kramer AA, Neumar RW. Inter-hospital variability in post-cardiac arrest mortality. *Resuscitation* 2009;80:30–4.
63. Herlitz J, Engdahl J, Svensson L, Angquist KA, Silfverstolpe J, Holmberg S. Major differences in 1-month survival between hospitals in Sweden among initial survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2006;70:404–9.
64. Keenan SP, Dodek P, Martin C, Priestap F, Norena M, Wong H. Variation in length of intensive care unit stay after cardiac arrest: where you are is as important as who you are. *Crit Care Med* 2007;35:836–41.
65. Gabbott D, Smith G, Mitchell S, et al. Cardiopulmonary resuscitation standards for clinical practice and training in the UK. *Resuscitation* 2005;64:13–9.
66. Dyson E, Smith GB. Common faults in resuscitation equipment—guidelines for checking equipment and drugs used in adult cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2002;55:137–49.
67. Perkins GD, Roberts C, Gao F. Delays in defibrillation: influence of different monitoring techniques. *Br J Anaesth* 2002;89:405–8.
68. Soar J, Perkins GD, Abbas G, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 8. Cardiac arrest in special circumstances: electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma,

- anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution. *Resuscitation* 2010;81:1399–431.
69. Stiell IG, Wells GA, Field B, et al. Advanced cardiac life support in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2004;351:647–56.
 70. Olasveengen TM, Sunde K, Brunborg C, Thowsen J, Steen PA, Wik L. Intravenous drug administration during out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial. *JAMA* 2009;302:2222–9.
 71. Herlitz J, Ekstrom L, Wennerblom B, Axelsson A, Bang A, Holmberg S. Adrenaline in out-of-hospital ventricular fibrillation. Does it make any difference? *Resuscitation* 1995;29:195–201.
 72. Holmberg M, Holmberg S, Herlitz J. Low chance of survival among patients requiring adrenaline (epinephrine) or intubation after out-of-hospital cardiac arrest in Sweden. *Resuscitation* 2002;54:37–45.
 73. Deakin CD, Nolan JP, Soar J, Sunde K, Koster RW, Smith GB, Perkins GD. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2010 Oct;81(10):1305-52.
 74. Meaney PA, Nadkarni VM, Kern KB, Indik JH, Halperin HR, Berg RA. Rhythms and outcomes of adult in-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med* 2010;38:101–8.
 75. Sunde K, Eftestol T, Askenberg C, Steen PA. Quality assessment of defibrillation and advanced life support using data from the medical control module of the defibrillator. *Resuscitation* 1999;41:237–47.
 76. Rea TD, Shah S, Kudenchuk PJ, Copass MK, Cobb LA. Automated external defibrillators: to what extent does the algorithm delay CPR? *Ann Emerg Med* 2005;46:132–41.

77. van Alem AP, Sanou BT, Koster RW. Interruption of cardiopulmonary resuscitation with the use of the automated external defibrillator in out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 2003;42:449–57.
78. Pytte M, Kramer-Johansen J, Eilevstjonn J, et al. Haemodynamic effects of adrenaline (epinephrine) depend on chest compression quality during cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Resuscitation* 2006;71:369–78.
79. Prengel AW, Lindner KH, Ensinger H, Grunert A. Plasma catecholamine concentrations after successful resuscitation in patients. *Crit Care Med* 1992;20:609–14.
80. Bhende MS, Thompson AE. Evaluation of an end-tidal CO₂ detector during pediatric cardiopulmonary resuscitation. *Pediatrics* 1995;95:395–9.
81. Sehra R, Underwood K, Checchia P. End tidal CO₂ is a quantitative measure of cardiac arrest. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:515–7.
82. Penson PE, Ford WR, Broadley KJ. Vasopressors for cardiopulmonary resuscitation. Does pharmacological evidence support clinical practice? *Pharmacol Ther.* 2007;115:37-55.
83. Xanthos T, Pantazopoulos I, Demestihia T, Stroumpoulis K. Epinephrine in ventricular fibrillation: friend or foe? A review for the Emergency Nurse. *J Emerg Nurs.* 2011 Jul;37(4):408-12.
84. Huang L, Tang W. Vasopressor agents: old and new components. *Curr Opin Crit Care.* 2004;10:183-7.
85. Herlitz J, Engdahl J, Svensson L, Angquist KA, Young M, Holmberg S. Factors associated with an increased chance of survival among patients suffering from an out of-hospital cardiac arrest in a national perspective in Sweden. *Am Heart J.* 2005;149:61-6.

86. Pellis T, Weil MH, Tang W, Sun S, Xie J, Song L, et al. Evidence favoring the use of an alpha2-selective vasopressor agent for cardiopulmonary resuscitation. *Circulation*. 2003;108:2716-21.
87. Zhong JQ, Dorian P. Epinephrine and vasopressin during cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2005;66:263-9.
88. Fries M, Weil MH, Chang YT, Castillo C, Tang W. Microcirculation during cardiac arrest and resuscitation. *Crit Care Med*. 2006;34: S454-7.
89. Masini E, Planchenault J, Pezziardi F, Gautier P, Gagnol JP. Histamine-releasing properties of Polysorbate 80 in vitro and in vivo: correlation with its hypotensive action in the dog. *Agents Actions* 1985;16:470-7.
90. Somberg JC, Bailin SJ, Haffajee CI, et al. Intravenous lidocaine versus intravenous amiodarone (in a new aqueous formulation) for incessant ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 2002;90:853-9.
91. Somberg JC, Timar S, Bailin SJ, et al. Lack of a hypotensive effect with rapid administration of a new aqueous formulation of intravenous amiodarone. *Am J Cardiol* 2004;93:576-81.
92. Skrifvars MB, Kuisma M, Boyd J, et al. The use of undiluted amiodarone in the management of out-of-hospital cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:582-7.
93. Petrovic T, Adnet F, Lapandry C. Successful resuscitation of ventricular fibrillation after low-dose amiodarone. *Ann Emerg Med* 1998;32:518-9.
94. Levine JH, Massumi A, Scheinman MM, et al. Intravenous amiodarone for recurrent sustained hypotensive ventricular tachyarrhythmias. Intravenous Amiodarone Multicenter Trial Group. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:67-75.

95. Stiell IG, Wells GA, Hebert PC, Laupacis A, Weitzman BN. Association of drug therapy with survival in cardiac arrest: limited role of advanced cardiac life support drugs. *Acad Emerg Med* 1995;2:264–73.
96. Engdahl J, Bang A, Lindqvist J, Herlitz J. Can we define patients with no and those with some chance of survival when found in asystole out of hospital? *Am J Cardiol* 2000;86:610–4.
97. Engdahl J, Bang A, Lindqvist J, Herlitz J. Factors affecting short- and long-term prognosis among 1069 patients with out-of-hospital cardiac arrest and pulseless electrical activity. *Resuscitation* 2001;51:17–25.
98. Dumot JA, Burval DJ, Sprung J, et al. Outcome of adult cardiopulmonary resuscitations at a tertiary referral center including results of “limited” resuscitations. *Arch Intern Med* 2001;161:1751–8.
99. Tortolani AJ, Risucci DA, Powell SR, Dixon R. In-hospital cardiopulmonary resuscitation during asystole. Therapeutic factors associated with 24-hour survival. *Chest* 1989;96:622–6.
100. Coon GA, Clinton JE, Ruiz E. Use of atropine for brady-asystolic prehospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 1981;10:462–7.
101. Zwemer CF, Whitesall SE, D’Alecy LG. Cardiopulmonary-cerebral resuscitation with 100% oxygen exacerbates neurological dysfunction following nine minutes of normothermic cardiac arrest in dogs. *Resuscitation* 1994;27:159–70.
102. Ruiz-Baile’n M, Aguayo de Hoyos E, Ruiz-Navarro S, Dı’az-Castellanos MA, Rucabado-Aguilar L, Go’mez-Jime’nez FJ, Martı’nez-Escobar S, Moreno RM, Fierro-Roso’n J (2005) Reversible myocardial dysfunction after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 66:175–181

103. Braunwald E, Kloner RA (1982) The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 66:1146–1149
104. Deantonio HJ, Kaul S, Lerman BB (1990) Reversible myocardial depression in survivors of cardiac arrest. *PACE* 13:982–985
105. Chalkias A, Xanthos T. Pathophysiology and pathogenesis of post-resuscitation myocardial stunning. *Heart Fail Rev.* 2012 Jan;17(1):117-28.
106. Kern KB, Elchisak MA, Sanders AB, Badylak SF, Tacker WA, Ewy GA (1989) Plasma catecholamines and resuscitation from prolonged cardiac arrest. *Crit Care Med* 17:786–791
107. Lindner KH, Haak T, Keller A, Bothner U, Lurie KG (1996) Release of endogenous vasopressors during and after cardiopulmonary resuscitation. *Heart* 75:145–150
108. Schipke JD, Heusch G, Sani AP, Gams E, Winter J (2003) Static filling pressure in patients during induced ventricular fibrillation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285:H2510–H2515
109. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW (1981) Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med* 304:497–503
110. Buja LM, Hagler HK, Willerson JT (1988) Altered calcium homeostasis in the pathogenesis of myocardial ischemic and hypoxic injury. *Cell Calcium* 9:205–217
111. Buja LM (1991) Lipid abnormalities in myocardial cell injury. *Trends Cardiovasc Med* 1:40–45
112. Redberg RF, Tucker KJ, Cohen TJ, Dutton JP, Callahan ML, Schiller NB (1993) Physiology of blood flow during cardiopulmonary resuscitation. A transesophageal echocardiographic study. *Circulation* 88:534–542

113. Swenson RD, Weaver WD, Niskanen RA, Martin J, Dahlberg S (1988) Hemodynamics in humans during conventional and experimental methods of cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* 78:630–639
114. Chandra NC, Tsitlik JE, Halperin HR, Guerci AD, Weisfeldt ML (1990) Observations of hemodynamics during human cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 18:929–934
115. Rubertsson S, Grenvik A, Wiklund L (1995) Blood flow and perfusion pressure during open-chest versus closed-chest cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Crit Care Med* 23:715–725
116. Tang W, Weil MH, Sun S, Jorgenson D, Morgan C, Klouche K, Snyder D (2004) The effects of biphasic waveform design on post-resuscitation myocardial function. *J Am Coll Cardiol* 43:1228–1235
117. Neves LA, Almeida AP, Khosla MC, Campagnole-Santos MJ, Santos RA (1997) Effect of angiotensin-(1–7) on reperfusion arrhythmias in isolated rat hearts. *Braz J Med Biol Res* 30:801–809
118. Ellis D, Noireaud J (1987) Intracellular pH in sheep Purkinje fibres and ferret papillary muscles during hypoxia and recovery. *J Physiol* 383:125–141
119. Dennis SC, Gewers W, Opie LH (1991) Protons in ischemia. Where do they come from; where do they go to? *J Mol Cell Cardiol* 23:1077–1086
120. Richards EM, Fiskum G, Rosenthal RE, Hopkins I, McKenna MC. Hyperoxic reperfusion after global ischemia decreases hippocampal energy metabolism. *Stroke* 2007;38:1578–84.
121. Vereczki V, Martin E, Rosenthal RE, Hof PR, Hoffman GE, Fiskum G. Normoxic resuscitation after cardiac arrest protects against hippocampal oxidative stress, metabolic dysfunction, and neuronal death. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006;26:821–35.

122. Liu Y, Rosenthal RE, Haywood Y, Miljkovic-Lolic M, Vanderhoek JY, Fiskum G. Normoxic ventilation after cardiac arrest reduces oxidation of brain lipids and improves neurological outcome. *Stroke* 1998;29:1679–86.
123. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997;336:1629–33.
124. Bendz B, Eritsland J, Nakstad AR, et al. Long-term prognosis after out-of-hospital cardiac arrest and primary percutaneous coronary intervention. *Resuscitation* 2004;63:49–53.
125. Keelan PC, Bunch TJ, White RD, Packer DL, Holmes Jr DR. Early direct coronary angioplasty in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol* 2003;91:1461–3. A6.
126. Quintero-Moran B, Moreno R, Villarreal S, et al. Percutaneous coronary intervention for cardiac arrest secondary to ST-elevation acute myocardial infarction. Influence of immediate paramedical/medical assistance on clinical outcome. *J Invasive Cardiol* 2006;18:269–72.
127. Garot P, Lefevre T, Eltchaninoff H, et al. Six-month outcome of emergency percutaneous coronary intervention in resuscitated patients after cardiac arrest complicating ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007;115:1354–62.
128. Nagao K, Hayashi N, Kanmatsuse K, et al. Cardiopulmonary cerebral resuscitation using emergency cardiopulmonary bypass, coronary reperfusion therapy and mild hypothermia in patients with cardiac arrest outside the hospital. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:776–83.
129. Nielsen N, Hovdenes J, Nilsson F, et al. Outcome, timing and adverse events in therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:926–34.
130. Padkin A. Glucose control after cardiac arrest. *Resuscitation* 2009;80:611–2.

131. Gunn AJ, Thoresen M. Hypothermic neuroprotection. *NeuroRx* 2006;3:154–69.
132. Froehler MT, Geocadin RG. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: mechanisms, clinical trials and patient care. *J Neurol Sci* 2007;261:118–26.
133. Arnoldus EP, Lammers GJ. Postanoxic coma: good recovery despite myoclonus status. *Ann Neurol* 1995;38:697–8.
134. Celesia GG, Grigg MM, Ross E. Generalized status myoclonicus in acute anoxic and toxic-metabolic encephalopathies. *Arch Neurol* 1988;45:781–4.
135. Morris HR, Howard RS, Brown P. Early myoclonic status and outcome after cardiorespiratory arrest. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:267–8.
136. Datta S, Hart GK, Opdam H, Gutteridge G, Archer J. Post-hypoxic myoclonic status: the prognosis is not always hopeless. *Crit Care Resusc* 2009;11:39–41.
137. English WA, Giffin NJ, Nolan JP. Myoclonus after cardiac arrest: pitfalls in diagnosis and prognosis. *Anaesthesia* 2009;64:908–11.
138. Cooper, B.E., 2008. Review and update on inotropes and vasopressors. *AACN Adv Crit Care* 19, 5–13
139. Myburgh, J.A., Inotropes and vasopressors. *Oh's Intensive Care Manual*. Butterworth–Heinemann Ltd, London, pp. 2008;921–934
140. Hieble, J.P., 2007. Subclassification and nomenclature of alpha- and beta-adrenoceptors. *Curr. Top. Med. Chem.* 7, 129–134
141. Neumar, R.W., Nolan, J.P., Adrie, C., Aibiki, M., Berg, R.A., Böttiger, B.W., Callaway, C., Clark, R.S., Geocadin, R.G., Jauch, E.C., Kern, K.B., Laurent, I., Longstreth Jr., W.T., Merchant, R.M., Morley, P., Morrison, L.J., Nadkarni, V., Peberdy, M.A., Rivers, E.P., Rodriguez-Nunez, A., Sellke, F.W., Spaulding, C., Sunde, K., Vanden Hoek, T., 2008. Post-

cardiac arrest syndrome: epidemiology pathophysiology treatment and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation Resuscitation Council of Asia and the Resuscitation Council of Southern Africa), the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee, the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, the Council on Cardiopulmonary Perioperative and Critical Care, the Council on Clinical Cardiology, and the Stroke Council. *Circulation* 118, 2452–2483

142. Nolan, J.P., Deakin, C.D., Soar, J., Böttiger, B.W., Smith, G., European Resuscitation Council, 2005. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 67, S39–S86
143. Kern, K.B., Hilwig, R.W., Berg, R.A., Rhee, K.H., Sanders, A.B., Otto, C.W., Ewy, G.A., 1997. Post-resuscitation left ventricular systolic and diastolic dysfunction. Treatment with dobutamine. *Circulation* 95, 2610–2613
144. Dellinger, R.P., Levy, M.M., Carlet, J.M., Bion, J., Parker, M.M., Jaeschke, R., Reinhart, K., Angus, D.C., Brun-Buisson, C., Beale, R., Calandra, T., Dhainaut, J.F., Gerlach, H., Harvey, M., Marini, J.J., Marshall, J.C., Ranieri, M., Ramsay, G., Sevransky, J., Thompson, B.T., Townsend, S., Vender, J.S., Zimmerman, J.L., Vincent, J.L., 2008. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.* 34, 17–60

145. Tilley, D.G., Rockman, H.A., 2006. Role of beta-adrenergic receptor signaling and desensitization in heart failure: new concepts and prospects for treatment. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 4, 417–432.
146. Huang, L., Weil, M.H., Sun, S., Cammarata, G., Cao, L., Tang, W., 2005a. Levosimendan improves post-resuscitation outcomes in a rat model of CPR. *J. Lab. Clin. Med.* 146, 256–261
147. Huang, L., Weil, M.H., Tang, W., Sun, S., Wang, J., 2005b. Comparison between dobutamine and levosimendan for management of post-resuscitation myocardial dysfunction. *Crit. Care Med.* 33, 487–491
148. Sharshar, T., Carlier, R., Blanchard, A., Feydy, A., Gray, F., Paillard, M., Raphael, J.C., Gajdos, P., Annane, D., 2002. Depletion of neurohypophyseal content of vasopressin in septic shock. *Crit. Care Med.* 30, 497–500
149. Mayr, V., Luckner, G., Jochberger, S., Wenzel, V., Ulmer, H., Pajk, W., Knotzer, H., Friesenecker, B., Lindner, K., Hasibeder, W., Dünser, M., 2007. Arginine vasopressin in advanced cardiovascular failure during the post-resuscitation phase after cardiac arrest. *Resuscitation* 72, 35–44
150. Hunt, S.A., Abraham, W.T., Chin, M.H., Feldman, A.M., Francis, G.S., Ganiats, T.G., Jessup, M., Konstam, M.A., Mancini, D.M., Michl, K., Oates, J.A., Rahko, P.S., Silver, M.A., Stevenson, L.W., Yancy, C.W., 2009. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 119, e391–e479

151. Antman, E.M., Anbe, D.T., Armstrong, P.W., Bates, E.R., Green, L.A., Hand, M., Hochman, J.S., Krumholz, H.M., Kushner, F.G., Lamas, G.A., Mullany, C.J., Ornato, J.P., Pearle, D.L., Sloan, M.A., Smith Jr., S.C., Alpert, J.S., Anderson, J.L., Faxon, D.P., Fuster, V., Gibbons, R.J., Gregoratos, G., Halperin, J.L., Hiratzka, L.F., Hunt, S.A., Jacobs, A.K., Ornato, J.P., 2004. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *J. Am. Coll. Cardiol.* 44, E1–E211
152. Ferrario, M., Poli, A., Previtali, M., Lanzarini, L., Fève, R., Diotallevi, P., Mussini, A., Montemartini, C., 1994. Hemodynamics of volume loading compared with dobutamine in severe right ventricular infarction. *Am. J. Cardiol.* 74, 329–333
153. Lin, H., Young, D.B., 1995. Opposing effects of plasma epinephrine and norepinephrine on coronary thrombosis in vivo. *Circulation* 91, 1135–1142
154. Laurent, I., Monchi, M., Chiche, J.D., Joly, L.M., Spaulding, C., Bourgeois, B., Cariou, A., Rozenberg, A., Carli, P., Weber, S., Dhainaut, J.F., 2002. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J. Am. Coll. Cardiol.* 40, 2110–2116
155. Trzeciak, S., Jones, A.E., Kilgannon, J.H., Milcarek, B., Hunter, K., Shapiro, N.I., Hollenberg, S.M., Dellinger, P., Parrillo, J.E., 2009. Significance of arterial hypotension after resuscitation from cardiac arrest. *Crit. Care Med.* 37, 2895–2903

156. Sunde, K., Pytte, M., Jacobsen, D., Mangschau, A., Jensen, L.P., Smedsrud, C., Draegni, T., Steen, P.A., 2007. Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 73, 29–39
157. Rivers, E.P., Rady, M.Y., Martin, G.B., Fenn, N.M., Smithline, H.A., Alexander, M.E., Nowak, R.M., 1992. Venous hyperoxia after cardiac arrest: characterization of a defect in systemic oxygen utilization. *Chest* 102, 1787–1793
158. Donnino, M.W., Miller, J., Goyal, N., Loomba, M., Sankey, S.S., Dolcourt, B., Sherwin, R., Otero, R., Wira, C., 2007. Effective lactate clearance is associated with improved outcome in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation* 75, 229–234
159. Kliegel, A., Losert, H., Sterz, F., Holzer, M., Zeiner, A., Havel, C., Laggner, A.N., 2004. Serial lactate determinations for prediction of outcome after cardiac arrest. *Medicine (Baltimore)* 83, 274–279.
160. Xanthos T, Bassiakou E, Koudouna E, Tsirikos-Karapanos N, Lelovas P, Papadimitriou D, Dontas I, Papadimitriou L: Baseline hemodynamics in anesthetized Landrace-Large White swine: reference values for research in cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation models. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2007;46:21-5
161. Xanthos T, Bassiakou E, Koudouna E, Rokas G, Goulas S, Dontas I, Kouskouni E, Perrea D, Papadimitriou L: Combination pharmacotherapy in the treatment of experimental cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2009; 27:651-9
162. Larabee TM, Liu KY, Campbell JA, Little CM: Vasopressors in cardiac arrest: a systematic review. *Resuscitation* 2012;83:932-9
163. Nolan JP, Soar J, Wenzel V, Paal P: Cardiopulmonary resuscitation and management of cardiac arrest. *Nat Rev Cardiol* 2012;9:499-511

164. Tang W, Weil MH, Sun S, Noc M, Yang L, Gazmuri RJ: Epinephrine increases the severity of postresuscitation myocardial dysfunction. *Circulation* 1995;92:3089-93
165. Ristagno G, Tang W, Huang L, Fymat A, Chang YT, Sun S, Castillo C, Weil MH: Epinephrine reduces cerebral perfusion during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 2009;37:1408-15
166. Chalkias A, Xanthos T: Pathophysiology and pathogenesis of post-resuscitation myocardial stunning. *Heart Fail Rev* 2012;17:117-28
167. Chalkias A, Xanthos T: Post-cardiac arrest brain injury: pathophysiology and treatment. *J Neurol Sci* 2012;315:1-8
168. Pollack CV: Utility of glucagon in the emergency department. *J Emerg Med* 1993;11:195-205
169. Muhlhauser I, Koch J, Berger M: Pharmacokinetics and bioavailability of injected glucagon: differences between intramuscular, subcutaneous, and intravenous administration. *Diabetes Care* 1985;8:39-42
170. Niemann JT, Hayes KS, Garner D, Jagels G, Rennie CJ: Postcountershock pulseless rhythms: hemodynamic effects of glucagon in a canine model. *Crit Care Med* 1987;15:554-8
171. Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, Monchi M, Vinsonneau C, Fitting C, Fraisse F, Dinh-Xuan AT, Carli P, Spaulding C, Dhainaut JF, Cavillon JM: Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis-like" syndrome. *Circulation* 2002;106:562-8
172. Parmley WW, Glick G, Sonnenblick EH: Cardiovascular effects of glucagon in man. *N Engl J Med* 1968; 279:12-7

173. Timmis GC, Lin R, Ramos RG, Gordon S: Prolonged glucagon infusion in cardiac failure. JAMA 1973; 223:293-6
174. Busuttil RW, Paddock RJ, George WJ: Effects of glucagon on cardiac cyclic nucleotides in the hypoxic heart. Rec Adv Stud Cardiac Struct Metab 1976;9:461-73
175. Rodgers RL: Glucagon and cyclic AMP: time to turn the page? Curr Diabetes Rev 2012;8:362-81
176. Bagshaw SM, Egi M, George C, Bellomo R; Australia New Zealand Intensive Care Society Database Management Committee: Early blood glucose control and mortality in critically ill patients in Australia. Crit Care Med 2009;37:463-70
177. Falciglia M, Freyberg RW, Almenoff PL, D'Alessio DA, Render ML: Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. Crit Care Med 2009;37:3001-9.
178. Oshima C, Kaneko T, Tsuruta R, Oda Y, Miyauchi T, Fujita M, Kawamura Y, Kasaoka S, Maekawa T: Increase in plasma glucagon, a factor in hyperglycemia, is related to neurological outcome in postcardiac-arrest patients. Resuscitation 2010;81:187-92
179. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW: Glucose control and mortality in critically ill patients. JAMA 2003;290:2041-7